

TRIAROYLCYCLOHEXANE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie

vorgelegt von
Thomas Platzek
aus Berlin

Berlin 1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

TRIAROYLCYCLOHEXANE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie

vorgelegt von
Thomas Platzek
aus Berlin

Berlin 1976



1. Gutachter: Prof. Dr. H. Möhrle

2. Gutachter: Prof. Dr. K. Rehse

Tag der mündlichen Prüfung: 3.11.1976

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle durchgeführt.

Herrn Prof. Möhrle danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte großzügige Unterstützung und vielseitige Förderung dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

A THEORETISCHER TEIL

Seite

1. Einleitung und Problemstellung	4
2. Strukturaufklärung der Reaktionsprodukte und Variationen der Reaktion	
2.1. Umsetzung von 1-Phenyl-2-propin-1-ol und Konstitutionsaufklärung der Reaktionsprodukte	5
2.2. Spektroskopie und Konformationsanalyse	
2.2.1. Stereochemie von Cyclohexanderivaten	9
2.2.2. ¹ H-NMR-Spektroskopie	10
2.2.3. ¹³ C-NMR-Spektroskopie	16
2.2.4. Massenspektroskopie	18
2.3. Chemische Strukturbeweise	
2.3.1. 1,3,5-Tribenzoylcyclohexan	20
2.3.2. 1,2,4-Tribenzoylcyclohexan	28
2.4. Variationen der Synthesemethode	29
2.5. Vinylketon-Bildner	30
3. Cyclisierungsversuche mit p-substituierten Acetophenon-Mannichbasen	32
3.1. 3-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)-propan-1-on	
3.1.1. Darstellung und Trennung von 1,3,5- und 1,2,4-Tri-(4-methoxybenzoyl)-cyclohexan	33
3.1.2. Spektroskopie	34
3.2. 3-Dimethylamino-1-(4-chlorphenyl)-propan-1-on	40
3.3. 3-Dimethylamino-1-(4-dimethylaminophenyl)-propan-1-on	45
3.4. 3-Dimethylamino-1-(4-hydroxyphenyl)-propan-1-on	49

4. Tripivaloylcyclohexan	59
4.1. 4,4-Dimethyl-1-penten-3-on (37)	
4.1.1. Darstellung und Cyclisierung von 37	60
4.1.2. Spektroskopie von 1,3,5-Tripivaloylcyclohexan	61
4.2. 1-Dimethylamino-4,4-dimethylpentan-3-on	65
4.3. 1-(4,4-Dimethyl-3-oxopentyl)-pyrrolidin-2-on	65

5. Reaktionsmechanismus

5.1. Das Lösungsmittel Dimethylsulfoxid	69
5.2. Reaktionsablauf	
5.2.1. Propargylumlagerung (A)	70
5.2.2. Vinylketonbildung (B)	71
5.2.3. Bildung der N-(3-Oxopropyl)-lactame (C)	75
5.2.4. Michael-Addition (D)	75
5.2.5. Cyclisierung (E)	76

6. Zusammenfassung	78
--------------------------	----

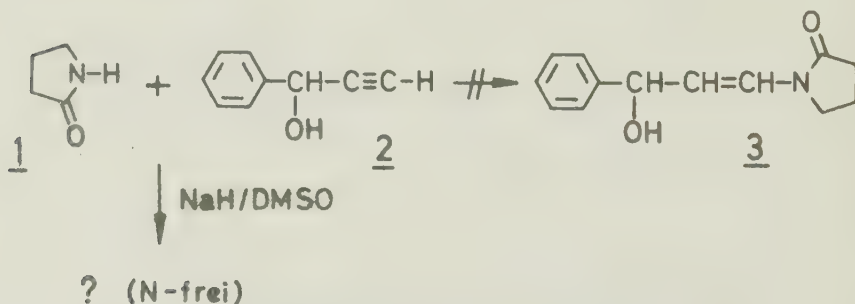
B BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. Allgemeine Angaben	83
2. Tribenzoylcyclohexan	
2.1. Cyclisierungsversuche	
2.1.1. 1-Phenyl-2-propin-1-ol (2)	84
2.1.2. Variationen der Cyclisierungsreaktion	87
2.1.3. Natriumamid als Base	88
2.1.4. 1-Phenyl-2-propen-1-on	
2.1.5. 1-(3'-Oxo-3'-phenylpropyl)-pyrrolidin-2-on	
2.1.6. 3-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-on	89
2.1.7. 3-Piperidino-1-phenylpropan-1-on (14)	
2.1.8. 3-Chlor-1-phenylpropan-1-on	90
2.2. Versuche mit den Cyclisierungsprodukten	
2.2.1. Furanisierung von 1,2,4-Tribenzoylcyclohexan	90
2.2.2. Azinbildung von 1,3,5-Tribenzoylcyclohexan	
2.2.3. Dehydrierung von 1,3,5-Tribenzoylcyclohexan	91
2.2.4. Oxidation von 1,3-Dibenzoyl-5-benzylbenzol mit Selendioxid	92

2.3. Darstellung von 14 aus 2	92
3. Cyclisierungsversuche mit p-substituierten Acetophenon-Mannichbasen	
3.1. 3-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)-propan-1-on	94
3.1.1. Darstellung	94
3.1.2. Cyclisierung	94
3.1.3. Isomerentrennung	95
3.1.4. Dehydrierung von 1,3,5-Tri-(4-methoxybenzoyl)-cyclohexan	96
3.2. 3-Dimethylamino-1-(4-chlorphenyl)-propan-1-on	96
3.3. 3-Dimethylamino-1-(4-dimethylaminophenyl)-propan-1-on (22)	97
3.3.1. Darstellung von 4-Dimethylaminoacetophenon	97
3.3.2. Darstellung von 22	98
3.3.3. Cyclisierungsversuche	98
3.4. 3-Dimethylamino-1-(4-hydroxyphenyl)-propan-1-on (25)	99
3.4.1. Darstellung von 25	99
3.4.2. Darstellung von 1-[2'-(4'-Hydroxybenzoyl)-5'-(4'-hydroxyphenyl)-5'-oxopentyl]-pyrrolidin-2-on ..	99
3.4.3. Darstellung von 1-[3'-(4'-Phenylcarbamoyloxyphenyl)-3'-oxopropyl]-pyrrolidin-2-on	100
4. 1,3,5-Tripivaloylcyclohexan (39)	
4.1. Darstellung von 4,4-Dimethyl-1-penten-3-on (37)	101
4.2. Darstellung von 39 aus 37	102
4.3. Darstellung von 39 aus 1-Dimethylamino-4,4-dimethylpentan-3-on	102
4.4. Darstellung von 1-(4,4-Dimethyl-3-oxopentyl)-pyrrolidin-2-on (41)	103
4.5. Darstellung von 39 aus 41	103
C LITERATURVERZEICHNIS	104

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Bei dem Versuch, im Basensystem Natriumhydrid/Dimethylsulfoxid eine nucleophile Addition von Pyrrolidin-2-on (**1**) an 1-Phenyl-2-propin-1-ol (**2**) durchzuführen, wurde nicht das erwartete Hydroxy-Enlactam **3**, sondern ein stickstofffreies Reaktionsprodukt erhalten.



Da es für diese Reaktion in der Literatur u.W. kein Beispiel gab, war das Ziel der vorliegenden Arbeit:

- 1) Die Aufklärung der Struktur des oder der Reaktionsprodukte durchzuführen,
- 2) Die Optimierung der Bedingungen dieser Umsetzung vorzunehmen,
- 3) Die Anwendungsbreite der Reaktion in Abhängigkeit von bestimmten Partialstrukturen und Substituenteneinflüssen elektronischer und sterischer Art zu ermitteln,
- 4) Einen Mechanismus für die Umsetzung zu formulieren.

2. STRUKTURAUFKLÄRUNG DER REAKTIONSPRODUKTE UND VARIATIONEN DER REAKTION

2.1. Umsetzung von 1-Phenyl-2-propin-1-ol (**2**) und Konstitutionsaufklärung der Reaktionsprodukte

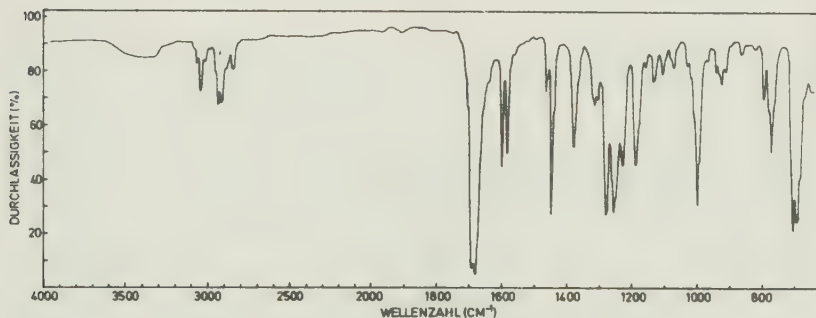
In Analogie zu Möhrle und Kilian¹⁾ wurden **1** und **2** in Gegenwart von Natriumhydrid in trockenem Dimethylsulfoxid umgesetzt. Das in einer Ausbeute von etwa 23 % gewonnene kristalline Reaktionsprodukt erwies sich bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung als ein Gemisch zweier Komponenten zu etwa gleichen Teilen mit sehr ähnlichen Rf-Werten.

Eine Verbindung **4** vom Schmp. 174° konnte durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äthanol rein erhalten werden.

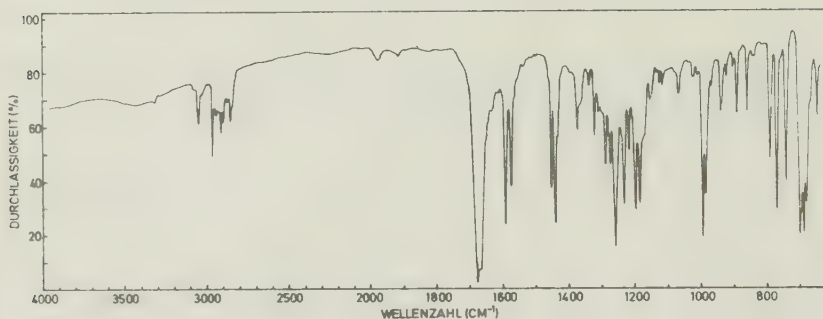
Die andere Substanz **5** wurde aus der Mutterlauge durch Säulenchromatographie an Kieselgel abgetrennt (Schmp. 118°).

Die Elementaranalyse ergab für beide Substanzen **4** und **5** Werte, die auf die Zusammensetzung C_9H_8O oder ein Vielfaches davon paßten.

Infrarot-Spektrum von **4** (KBr)



Infrarot-Spektrum von 5 (KBr)

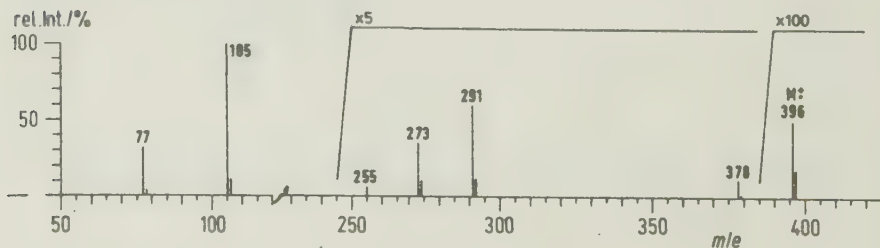


Das Infrarot-Spektrum von 4 zeigt aromatische und aliphatische CH-Banden bei 3050, 2940 und 2920 cm^{-1} . Bei 1680 cm^{-1} ist die starke Absorptionsbande eines Arylketons zu beobachten. Bei 1600, 1580 und 1500 cm^{-1} sind Aromatenbanden lokalisiert.

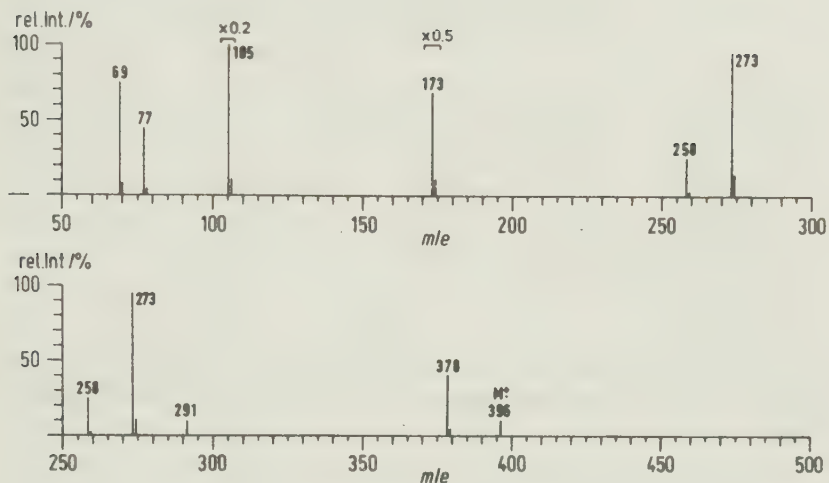
Im Infrarot-Spektrum von 5 ist die Lage der Absorptionsbanden sehr ähnlich. Die Werte sind hier 3040, 2960 und 2850 cm^{-1} für die CH-Valenzen, 1680 cm^{-1} für das Arylketon sowie 1590, 1570, 1505 und 1490 cm^{-1} für die Aromatenbanden.

Aufgrund der Schmelzpunkte und der IR-Spektren kann das Vorliegen von 2 ausgeschlossen werden, die Reaktionsprodukte sollten beide Arylketon-Struktur besitzen.

Massenspektrum von 4



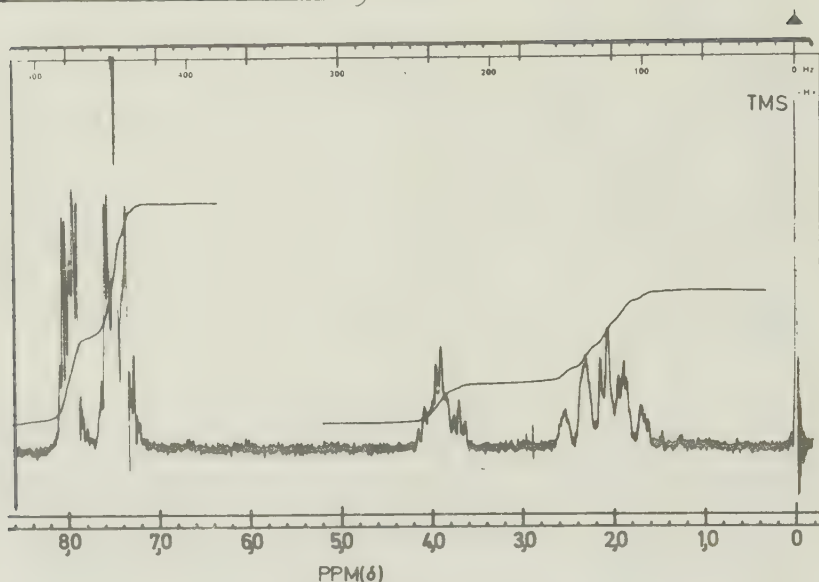
Massenspektrum von 5



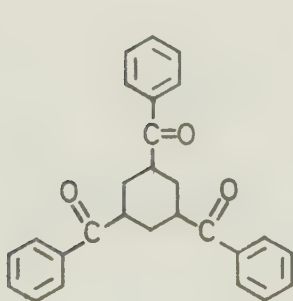
Die Massenspektren machten aufgrund des Peaks mit der größten Masse bei beiden Substanzen eine Molmasse von 396 wahrscheinlich. Dies ergäbe die Summenformel $C_{27}H_{24}O_3$ und legt gleichzeitig nahe, daß es sich bei **4** und **5** um Isomere handelt, zumal die Fragmentierungsmuster sehr ähnlich sind. Der Basispeak m/e 105 ist ein sicheres Indiz für die Anwesenheit von Benzoylgruppen im Molekül.

Die 1H -NMR-Spektren (60 MHz, siehe S.8 und 11) erhärteten die Existenz von Benzoylgruppen, da die aromatischen Protonen im Verhältnis 2:3 differenziert sind. Offensichtlich aliphatische Protonen treten als Multipletts im Verhältnis 1:2 um $\delta=3,8$ und 2,0 ppm auf. Die Aufspaltung weist auf die Nichtäquivalenz der Protonen und damit auf cyclische Verbindungen hin.

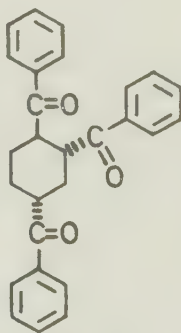
^1H -NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl_3) von **5**



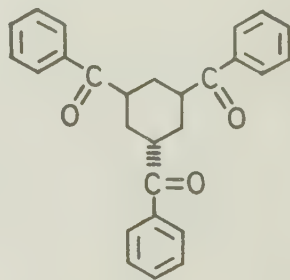
Befriedigend lassen sich alle Befunde mit der Annahme von Tri-benzoylcyclohexan-Strukturen vereinbaren. Es kann jedoch zunächst nicht entschieden werden, ob es sich bei **4** und **5** um Stellungsisomere, z.B. **A** und **B**, oder um cis-trans-Isomere, z.B. **A** und **C** handelt.



A



B



C

2.2. Spektroskopie und Konformationsanalyse

2.2.1. Stereochemie von Cyclohexanderivaten

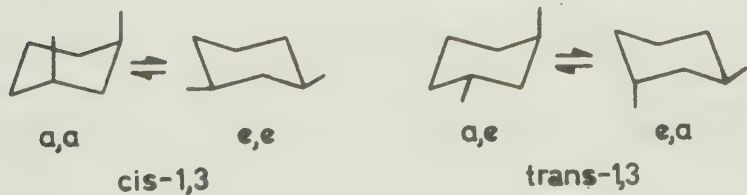
Die bevorzugten Konformationen an Cyclohexanen sind die Sesselformen, in denen alle Bindungen gestaffelt sind. Sie können unter Überwindung einer geringen Energiebarriere durch Umklappen ineinander überführt werden.

Monosubstituierte Cyclohexane bilden bewegliche Systeme zweier Konformerer, bei denen der Substituent axial bzw. äquatorial steht. Von ihnen ist das letztere energetisch bevorzugt²⁾.

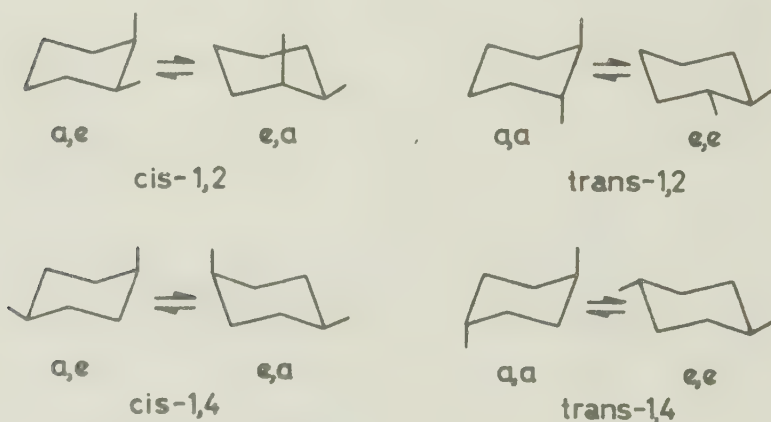
Neben diesen beweglichen gibt es die starren Systeme, in denen wie beim trans-Decalin eine Ringinversion unmöglich ist, sowie die Systeme mit einseitig bevorzugter Konformation, in denen aufgrund großer Energieunterschiede fast ausschließlich nur eine Form existiert.

Bei 1,3-disubstituierten Cyclohexanen existieren zwei Diastereomere, die in jeweils zwei verschiedenen Konformationen vorliegen können.

Im Falle der cis-Konfiguration liegt so gut wie ausschließlich die diäquatoriale Form vor, weil in der diaxialen Konformation starke 1,3-syndiaxiale Wechselwirkungen auftreten.



Bei 1,2- und 1,4-Derivaten existieren ebenfalls cis- und trans-Formen. Bei gleichen Substituenten unterscheiden sich die cis-Konformeren hinsichtlich ihrer Stabilität nicht, während bei trans-Derivaten die diäquatoriale Form energetisch bevorzugt ist.



Die beste Methode zur Konformationsanalyse an Cyclohexanderivaten ist die Kernresonanzspektroskopie³⁾.

2.2.2. ^1H -NMR-Spektroskopie

Für die Interpretation des Protonen-NMR-Spektrums eines fixierten Cyclohexanrings sind folgende Tatsachen von Belang:

Die chemischen Verschiebungen sind unterschiedlich, die Protonen an tertiären C-Atomen sind weniger stark abgeschirmt und treten meist bei tieferem Feld in Resonanz. Auch die Signallage axialer und äquatorialer Protonen ist verschieden, das äquatoriale erscheint um 0,3-0,8 ppm bei tieferem Feld.

Bei den Kopplungskonstanten bestehen ebenfalls beträchtliche Unterschiede: $J_{a,e} \approx J_{e,e} = 2-5 \text{ Hz}$, $J_{a,a} = 10-13 \text{ Hz}$.

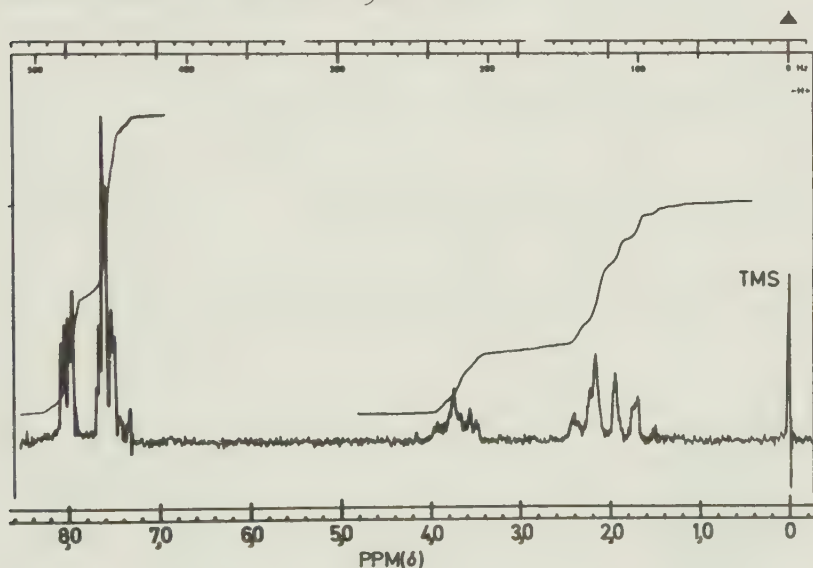
Die einem Methinproton benachbarten axialen und äquatorialen Protonen sind nicht gleichwertig, sodaß sich meistens ein A_2B_2X -System bildet⁴⁾.

Die chemische Verschiebung kann zur Konformationsanalyse nur verwendet werden, wenn das Spektrum genügend aufgelöst ist.

Die Kopplungskonstanten können dazu herangezogen werden, wenn die Aufspaltungen im X-Teil deutlich sind und die "long-range-Kopplungen" klein sind⁵⁾.

Den weitesten Anwendungsbereich hat die Konformationsanalyse mit Hilfe der Bandenbreite.

^1H -NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl_3) von 4



Im Aromatenbereich sind zwei Signalgruppen zu unterscheiden. Bei $\delta=8,1-7,9$ ppm tritt die Resonanz der 3×2 neben der Carbonylgruppe gelegenen Protonen, bei $\delta=7,7-7,4$ ppm die der übrigen 3×3 aromatischen Protonen auf.

Bei $\delta=4,0-3,4$ ppm liegt der X-Teil eines A_2B_2X -Systems, der aus den Kopplungen der drei Methinprotonen an C-1, C-3 und C-5 mit seinen axialen und äquatorialen Nachbarprotonen entstanden ist. Die 3×2 Methylenprotonen an C-2, C-4 und C-6 bilden ein Multiplett bei $\delta=2,5-2,1$ ppm, den A_2B_2 -Teil des Systems.

Nach Feltkamp⁶⁾ wird aus dem Nonett im X-Teil eines A_2B_2X -Systems beim Übergang in ein A_4X -System ein Quintett mit den Intensitäten 1:4:6:4:1, wenn die Kopplungskonstanten J_{AX} und J_{BX} gleich sind. Das würde bedeuten, daß alle Benzoylgruppen axiale Stellung einnehmen würden.

Unter der Annahme, daß alle Benzoylgruppen bei **4** äquatoriale Positionen einnehmen, würde sich die Bandenbreite aus $2 \times J_{a,a}$ und $2 \times J_{a,e}$ zusammensetzen. Der dem Spektrum entnommene Wert von 33 Hz steht mit diesen Überlegungen in guter Übereinstimmung und entspricht auch den von Feltkamp ermittelten Werten.

Bezüglich der Konfiguration handelt es sich bei **4** um ein cis-*Derivat*, jeweils bezogen auf C-1.

¹H-NMR-Spektrum (220 MHz, CDCl₃) von **4**



Im bei 220 MHz aufgenommenen Spektrum vergrößert sich das Verhältnis $\Delta\nu/J$ so, daß aus dem komplizierten A_2B_2X - bzw. A_4X -System ein Spektrum 1. Ordnung entsteht, aus dem sich die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten direkt ablesen lassen. Lage und Aufspaltungsart der Signale erlauben die Entscheidung über die räumliche Lage der Substituenten im Molekül.

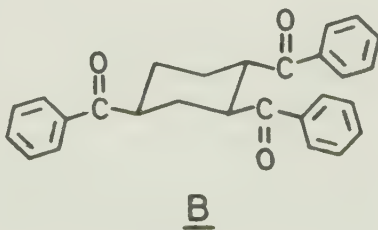
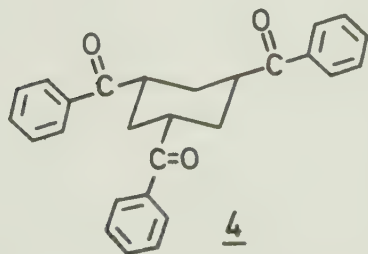
Die Methinprotonen an C-1, C-3 und C-5 absorbieren als stark verbreitertes Triplet bei $\delta=3,84$ ppm. Die mit 12 Hz abgelesene Kopplungskonstante gestattet die Aussage, daß die Protonen axialständig sind und damit die Substituenten jeweils äquatorial stehen. Die e, a-Kopplungen liegen innerhalb der Linienbreite.

Die äquatorialen Wasserstoffe an C-2, C-4 und C-6 erscheinen als verbreitertes Dublett bei $\delta=2,28$ ppm. Die geminale Kopplungskonstante beträgt 12 Hz.

Zentriert um $\delta=1,88$ ppm beobachtet man das Quartett für die entsprechenden axialen Wasserstoffe, das aus einer geminalen und zwei vicinalen a, e-Kopplungen entstanden ist, die ungefähr den gleichen Betrag von 12 Hz haben.

Die Shiftwerte für die Aromaten-Protonen betragen für die o-ständigen 7,98, für die m- und p-ständigen 7,40 bzw. 7,47 ppm.

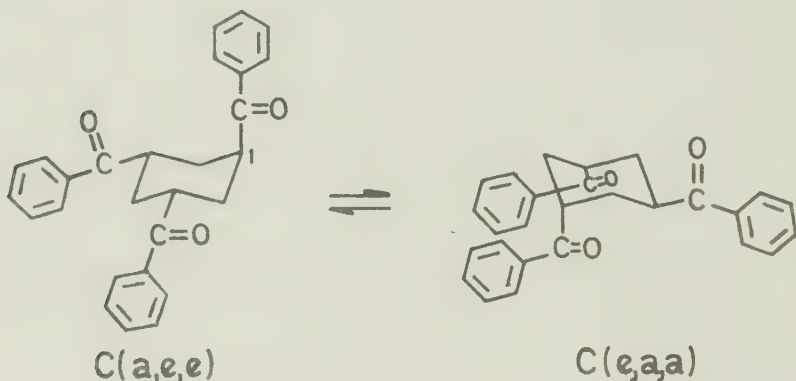
Aus dem Spektrum geht zweifelsfrei hervor, daß **4** cis, cis-1,3,5-Tribenzoylcyclohexan mit all-äquatorialer Lage der Benzoyl-Substituenten ist.



Die Struktur des zweiten Isomers **5** ließ sich durch Interpretation des Protonen-NMR-Spektrums bei 60 MHz nicht aufklären.

Zwei Vorschläge wurden diskutiert. Entweder sollte es sich um ein Stellungsisomeres von **4**, vermutlich 1,2,4-Tribenzoylcyclohexan (B) handeln, oder **5** könnte ein Stereoisomeres von **4** sein, dann wahrscheinlich cis,trans (bezogen auf C-1)-1,3,5-Tribenzoylcyclohexan (Struktur C).

C würde in einem Gleichgewicht der schnell umklappenden Konformeren C (a,e,e) und C (e,a,a) vorliegen.

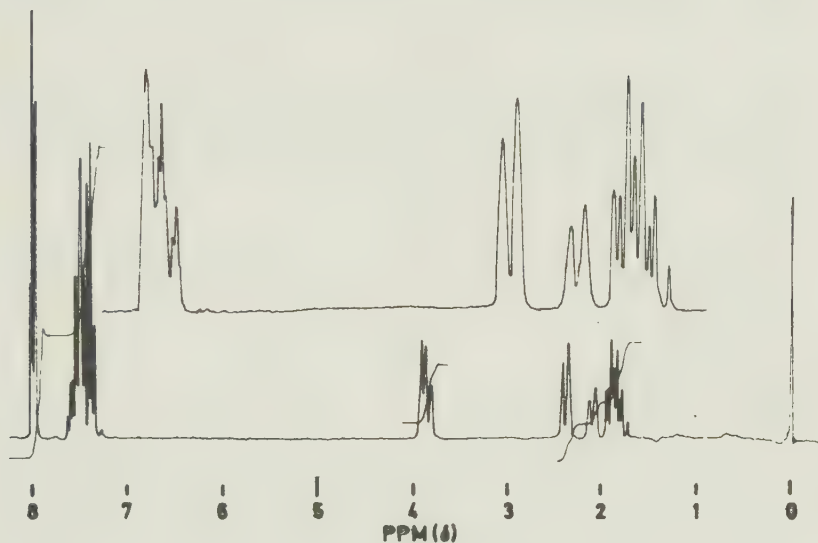


$^1\text{H-NMR-Spektrum (220 MHz, CDCl}_3\text{) von 5$

Läge **5** im Konformerengleichgewicht C (a,e,e) und C (e,a,a) vor, so wären ein bzw. zwei der drei Methinprotonen in äquatorialer Stellung und würden bei tieferem Feld absorbieren als die entsprechenden axialen. Im Spektrum erhielte man ein gemitteltes Signal der a- und e-Methinprotonen bei etwas tieferem Feld als das analoge Signal bei **4** je nach dem Populationsverhältnis der beiden Konformeren.

Tatsächlich ist die chemische Verschiebung gleich ($\delta=3,85$ ppm). Dies entspricht nur bei Vorliegen von Struktur B den Erwartungen.

^1H -NMR-Spektrum (220 MHz, CDCl_3) von 5



Die Aufspaltung des Multipletts der Methinprotonen kann nicht nach 1. Ordnung interpretiert werden, jedoch sind in der Signalgruppe offensichtlich große Kopplungen zu konstatieren. Sie liegen in der Größenordnung von trans-diaxialen Kopplungen (12 Hz), die nur bei Vorliegen von Struktur B zu erwarten sind, wenn die Benzoylgruppen äquatorial stehen.

Bei C müßten wir mit gemittelten Kopplungskonstanten rechnen, die sich aus $J_{a,a}$, $J_{a,e}$ und $J_{e,e}$ zusammensetzen würden. Je nach Lage des Konformerengleichgewichts würden sie maximal etwa 7-8 Hz betragen.

Die Methylenprotonen sind in drei Signalgruppen differenziert. Die äquatorialen Wasserstoffe geben breite Dubletts bei $\delta=2,38$ und $2,13$ ppm im Verhältnis 2:1. Die geminalen Kopplungskonstanten betragen etwa 15 Hz.

Offensichtlich liegt das Resonanzsignal des e-Protons an C-3 bei höherem Feld als das der e-Protonen an C-5 und C-6. Das wird vermutlich durch Wechselwirkung mit den beiden äquatorialen Benzoylgruppen an C-2 und C-4 bewirkt.

Zentriert um $\delta=1,9$ ppm werden die axialen Methylenprotonen als Multiplett registriert. Es kann nicht nach 1. Ordnung interpretiert werden, jedoch sind sicher große (geminale und diaxiale) Kopplungen enthalten, die nur bei Struktur B zu erwarten sind.

Aus dem Spektrum geht zweifelsfrei hervor, daß **5** die Struktur B zuzuordnen ist. Es ist also 1,2,4-Tribenzoylcyclohexan mit all-äquatorialen Benzoylresten. Bezogen auf C-1 liegt trans,trans-Konfiguration vor.

2.2.3. ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Von **4** und **5** wurden bei 20 MHz ^{13}C -NMR-Spektren aufgenommen. Durch Protonen-Breitbandentkopplung wurden sämtliche ^{13}C -Kerne vollständig von den Protonen entkoppelt. Infolge Abwesenheit anderer koppelnder Kerne bestanden die Spektren ausschließlich aus Singulets. Die Shiftwerte werden in ppm angegeben (relativ zu Tetramethylsilan $\delta=0$ ppm).

^{13}C -NMR-Spektrum von **4**

Die Verschiebungen der aromatischen Kerne wurden mit $\delta=138,17$ ppm für C-4', 128,78 bzw. 128,19 für C-3'/C-5' und C-2'/C-6' sowie mit 135,98 ppm für C-1' ermittelt.

Die Werte stehen mit denen des Acetophenons in guter Übereinstimmung (132,7/128,7/128,7/137,8 ppm)⁷⁾.

Die Resonanz der Carbonyl-Kohlenstoffe liegt bei $\delta=201,54$ ppm. Die gegenüber der entsprechenden Resonanz des Acetophenons beobachtete Verschiebung um 4,64 ppm entspricht der Regel, daß zwei zusätzliche α -Alkylsubstituenten den Carbonyl-Kohlenstoff um 4-6 ppm entschirmen⁸⁾.

Der für die Methylen-Kohlenstoffe C-2, C-4 und C-6 des Cyclohexans ermittelte Wert von $\delta=31,62$ ppm weicht nicht weit von dem nach der Additivitätsregel für ein 1,3-Diacetylcyclohexan berechneten Wert von 30,4 ab.

Die im Vergleich zum Cyclohexylmethylketon ($\delta=51,5$ ppm) geringere Verschiebung der drei Methin-Kohlenstoffe C-1, C-3 und C-5 ($\delta=44,30$ ppm) dürfte ihren Grund in der schwächeren Carbonyllaktivität des aromatischen Ketons haben.

^{13}C -NMR-Spektrum von **5**

Die Resonanzsignale lassen sich wie folgt zuordnen:

Bei tiefstem Feld ($\delta=204,07$ ppm) beobachtet man das Signal des Carbonyl-Kohlenstoffs an C-4. Die beiden anderen an C-1 und C-2 absorbieren bei $\delta=202,02$ ppm.

Alle Carbonyl-Kohlenstoffe des 1,2,4-Derivats sind im Vergleich zum 1,3,5-Derivat weniger stark abgeschirmt, die Differenzen betragen 2,53 bzw. 0,48 ppm.

Die Methin-Kohlenstoffatome C-1, C-2 und C-4 haben ein gemeinsames Resonanzsignal bei $\delta=40,54$ ppm, um 3,76 ppm bei höherem Feld als die analogen von **4**.

Von den Methylen-Kohlenstoffen des Cyclohexans zeigt C-3 einen Shiftwert von 31,01 ppm, der von C-5 und C-6 beträgt 30,38. Auch hier zeigt sich im Vergleich zu **4** eine Verschiebung zu höherem Feld.

C-1' des Benzoylrestes an C-4 absorbiert bei $\delta=136,09$ ppm, die analogen Positionen der Reste an C-1 und C-2 haben ein gemeinsames Signal bei 135,85.

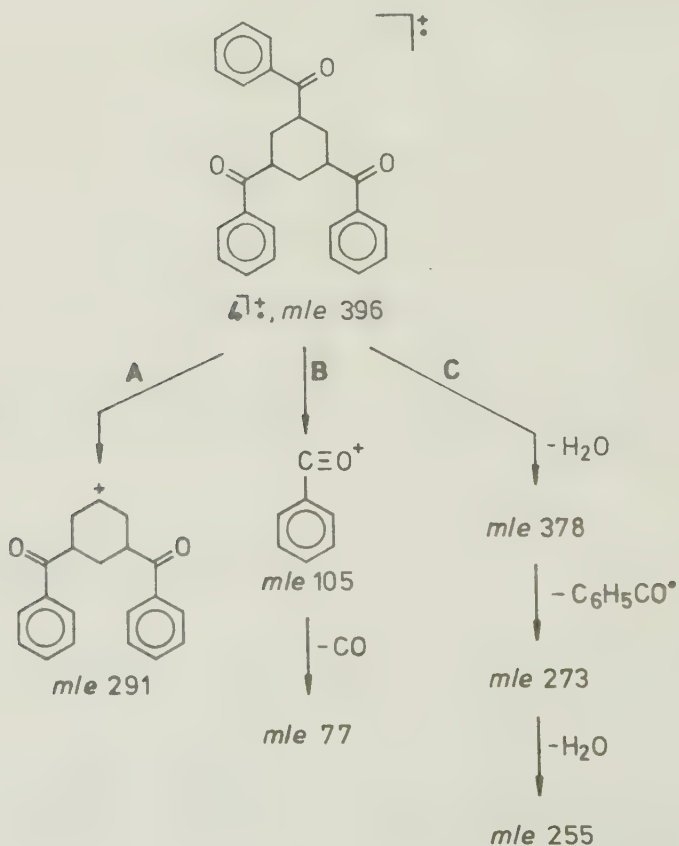
C-4' aller drei Reste ist dem Signal bei $\delta=132,93$ ppm zuzuordnen, alle übrigen aromatischen Kohlenstoffe fallen bei 128,14 zusammen.

Die ^{13}C -NMR-Spektren bestätigen damit die für **4** und **5** vorgeschlagenen Strukturen.

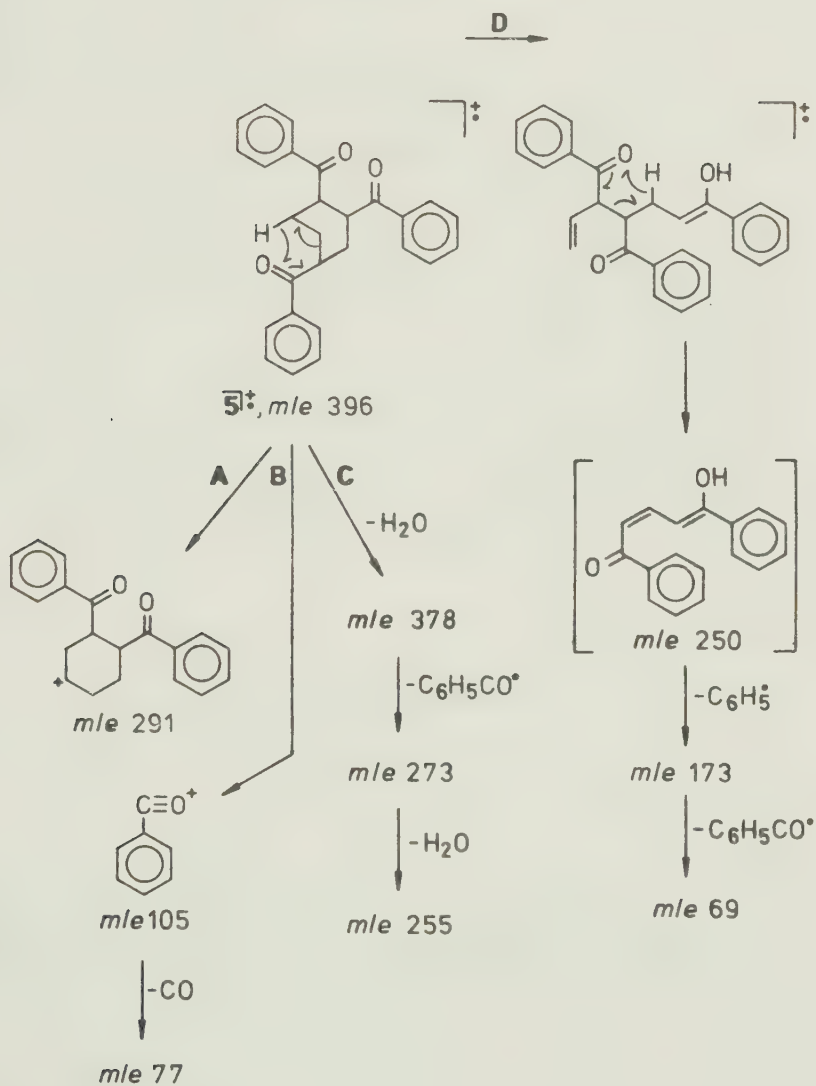
2.2.4. Massenspektroskopie

Für den massenspektrometrischen Abbau von **4** und **5** sind Wasserabspaltungen und die Eliminierung von Benzoylgruppen typisch.

Massenspektrometrischer Abbau von **4**



Massenspektrometrischer Abbau von 5



Beim massenspektrometrischen Abbau von **4** und **5** werden aus dem Molekülion M^+ 396 durch Wasser-Eliminierung m/e 378 (Übergangssignal 360,82) oder durch Abspaltung einer Benzoylgruppe m/e 291 gebildet.

Aus dem Fragment-Ion m/e 378 könnte durch Abspaltung eines Benzoyl-Radikals das Ion m/e 273 entstehen (Übergangssignal 197,17), aus diesem wiederum durch weitere H_2O -Eliminierung das Ion m/e 255 (Übergangssignal 238,19).

Der Abbau der Benzoyl-Ions m/e 105 erfolgt in der üblichen Art durch CO -Eliminierung zu m/e 77 (Übergangssignal 56,47).

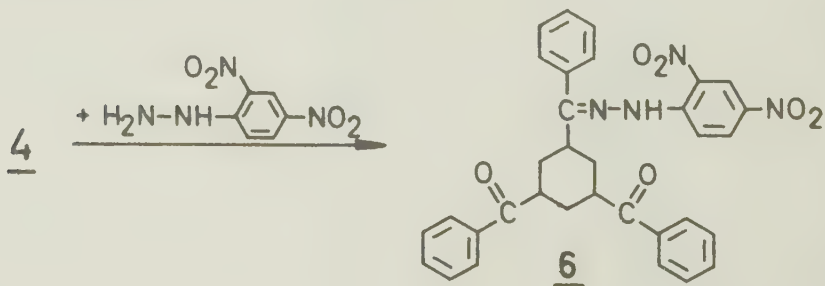
Über Wasser-Eliminierungen bei Ketonen ist zusammengefaßt berichtet worden⁹⁾. Als Mechanismen werden doppelte Mc-Lafferty-Umlagerungen¹⁰⁾, Cyclobutanol-Übergangszustände¹¹⁾ und Abbauten über die Enol-Form¹²⁾ diskutiert.

Ein signifikanter Unterschied im massenspektrometrischen Abbau von **4** und **5** ist das Auftreten der Fragment-Ionen m/e 173 und 69. Ihr Entstehen könnte vielleicht durch die Annahme einer zweifachen Mc-Lafferty-Umlagerung und darauffolgende Abspaltung eines Phenyl- bzw. Benzoyl-Radikals erklärt werden (Abbau D).

2.3. Chemische Strukturbeweise

2.3.1. 1,3,5-Tribenzoylcyclohexan (**4**)

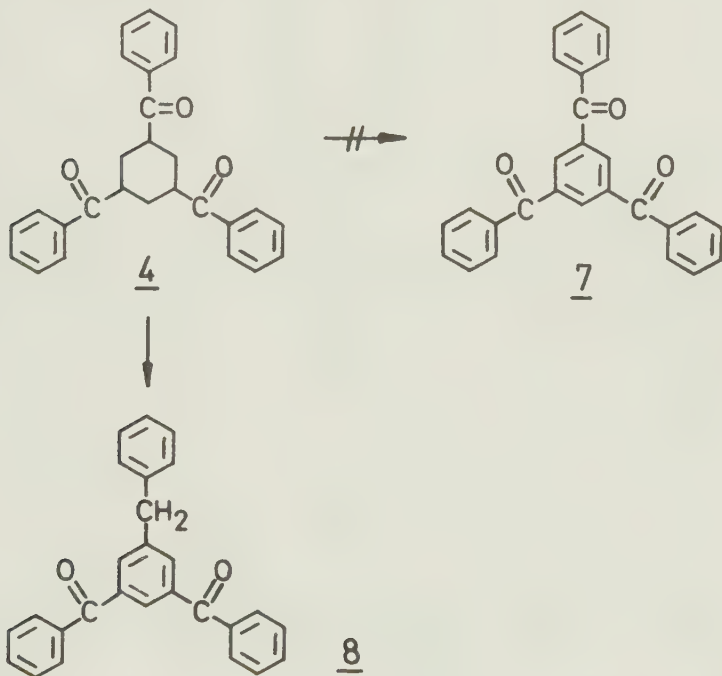
Das von **4** hergestellte 2,4-Dinitrophenylhydrazon erwies sich überraschenderweise als Mono-Derivat **5**.



Nach Overberger und Monagle¹³⁾ reagieren 1,5-Diketone mit Hydrazin-Hydrat zu cyclischen Azinen.

4 setzte sich aber nicht um, auch dc-analytisch wurde nur Ausgangssubstanz nachgewiesen.

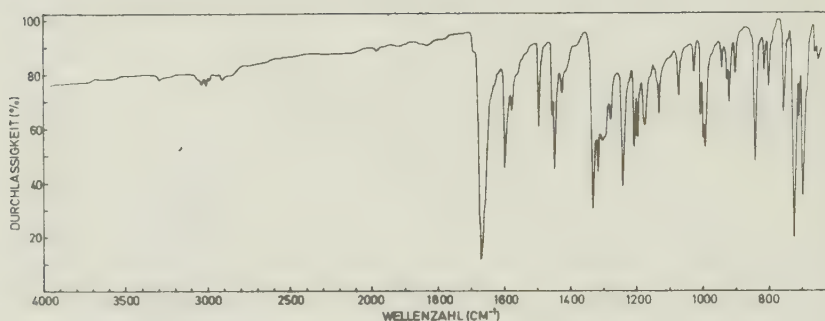
Dehydrierung von **4** mit Palladium-Aktivkohle



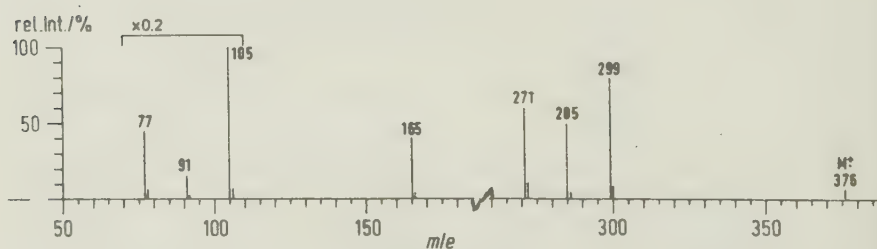
Nach Linstead¹⁴⁾ lassen sich Cycloalkane durch Dehydrierung mit Palladium-Aktivkohle aromatisieren.

Beim Versuch, in Analogie hierzu aus **4** 1,3,5-Tribenzoylbenzol (**7**) darzustellen, wurde 1,3-Dibenzoyl-5-benzylbenzol (**8**) erhalten.

Spektroskopie von 8

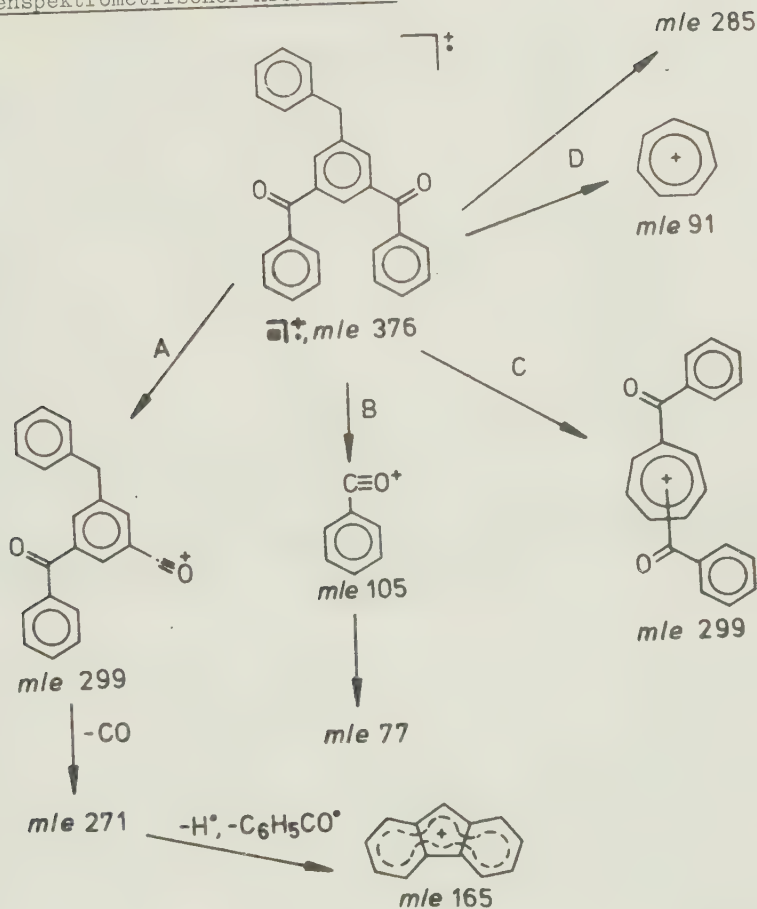


Das Infrarot-Spektrum zeigt um 3000 cm^{-1} äußerst schwache CH-Banden. Die starke Absorption bei 1670 cm^{-1} kann einem Diarylketon zugeordnet werden. Die Aromatenbanden erscheinen bei 1595 , 1575 und 1495 cm^{-1} .



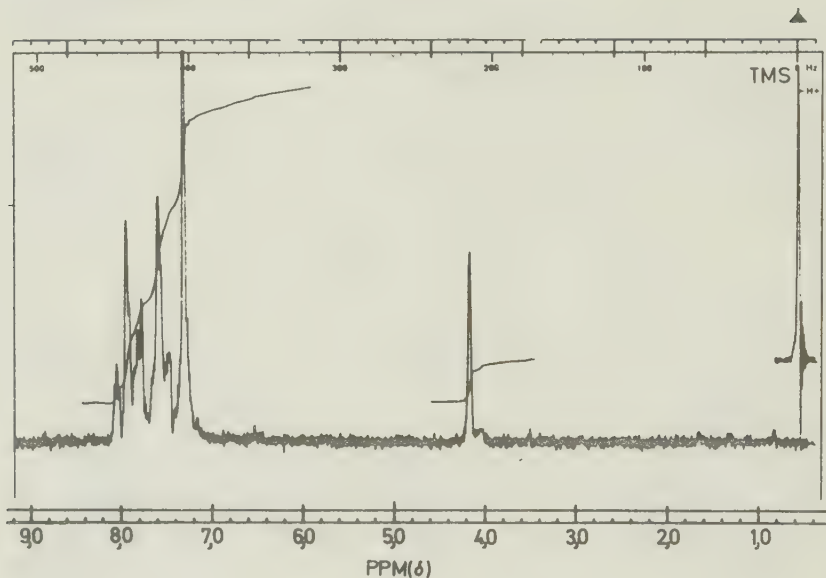
Beim massenspektrometrischen Abbau könnte sich aus dem Molekülion M^+ 376 nach A unter Abspaltung einer Phenyl-Gruppe das Ion m/e 299 bilden, das unter CO-Eliminierung zum Ion m/e 271 abgebaut werden könnte. Unter Verlust eines Wasserstoff- sowie eines Benzoyl-Radikals entstünde dann das Fluorenyl-Kation m/e 165 (nach 15) Hinweis auf Diphenylmethan-Derivate).

Massenspektrometrischer Abbau von B



Wie bei Arylketonen üblich ist der Basispeak $m/e\ 105$ (Abbau B). Wird das Phenyl-Radikal von der Benzylgruppe abgespalten, dann dürfte dem Ion $m/e\ 299$ Tropylium-Struktur zukommen (C). Die Fragmentierung D würde die Ionen $m/e\ 91$ (Tropylium-Ion) oder 285 ergeben.

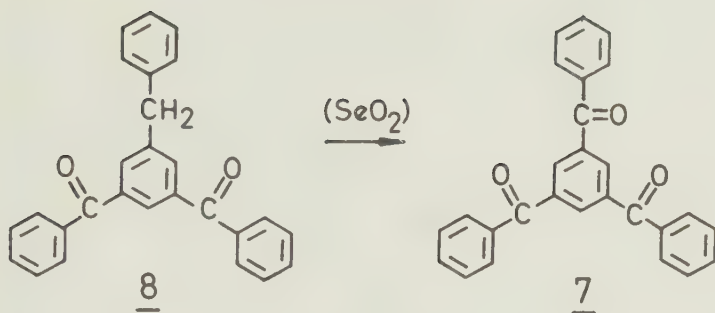
^1H -NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl_3) von **8**



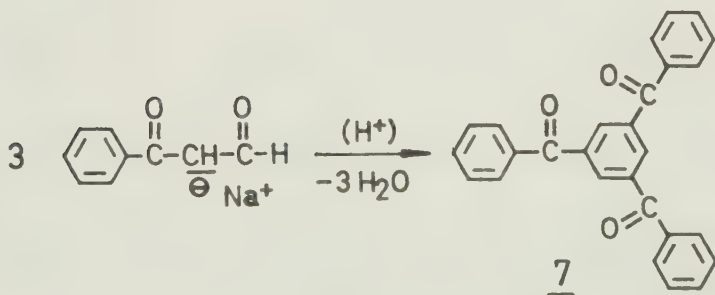
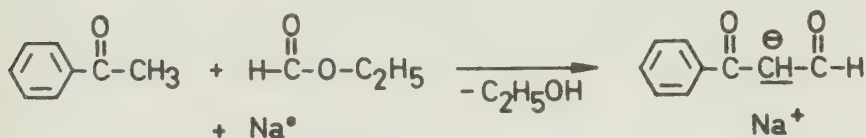
Das Spektrum zeigt zwischen $\delta = 8,0$ ppm (Protonen an C-2') und $\delta = 7,25$ ppm (scharfes Singulett der Benzylaromaten-Protonen) das Multiplett der übrigen zwölf aromatischen Protonen. Die Benzylprotonen geben Anlaß zu einem scharfen Singulett bei $\delta = 4,1$ ppm. Dieser Wert ist der Verschiebung der analogen Protonen des Diphenylmethans gleich¹⁶⁾.

Oxidation von **8** mit Selendioxyd

Nach Postowsky und Lugowkin¹⁷⁾ können Diphenylmethan-Derivate mit Selendioxyd zu den entsprechenden Carbonylverbindungen oxidiert werden.



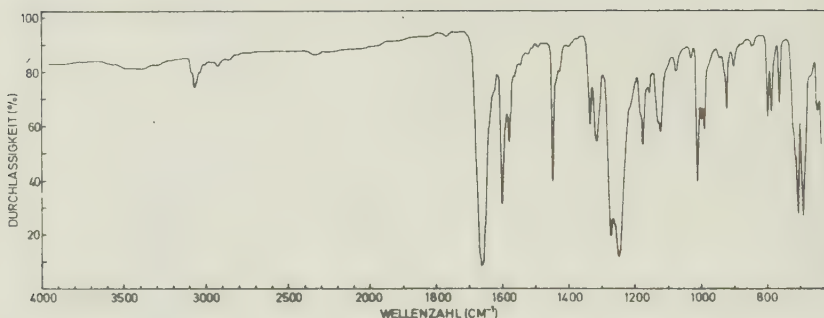
Analog dazu wurde aus 1,3-Dibenzoyl-5-benzylbenzol (**8**) 1,3,5-Tribenzoylbenzol (**7**) dargestellt.



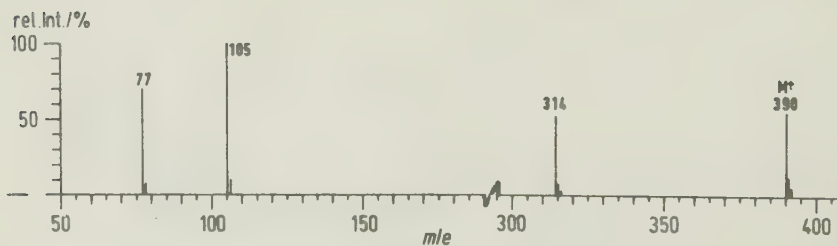
Zum Vergleich wurde **7** nach Halbe¹⁸⁾ aus Acetophenon und Ameisensäureäthylester hergestellt.

Die Substanzen erwiesen sich durch Vergleich ihrer IR-, NMR- und Massenspektren als identisch.

Spektroskopie von 7



Das Infrarot-Spektrum ist oberhalb des C=X-Bereichs bis auf eine schwache Bande bei 3060 cm^{-1} (aromat.CH) transparent. Bei 1660 cm^{-1} ist die starke Absorption eines Diarylketons lokalisiert. Die Aromatenbanden sind bei $1600, 1580$ und 1495 cm^{-1} zu beobachten.

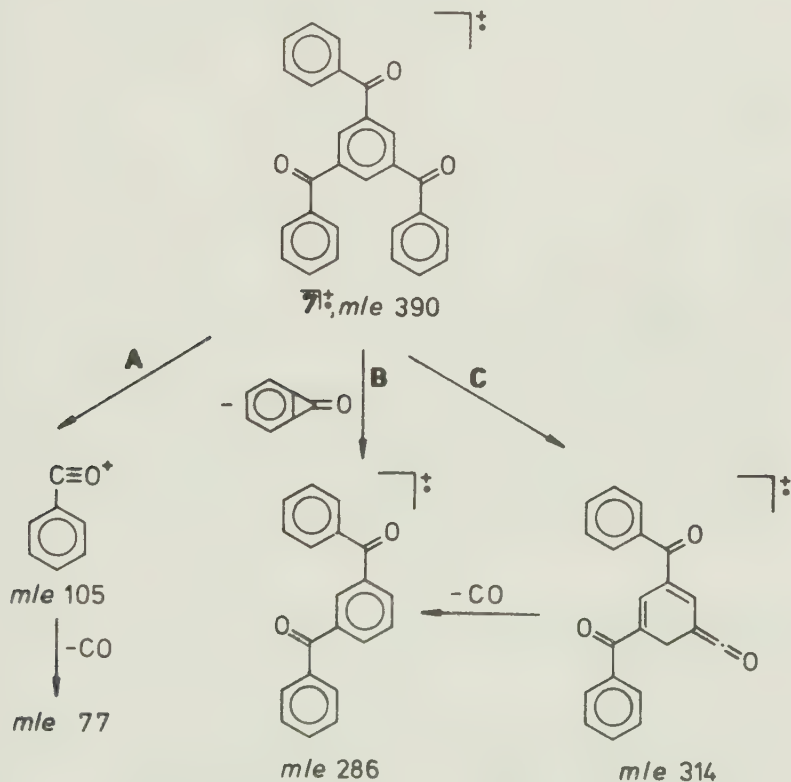


Im Massenspektrum ergibt die Fragmentierung nach A das Benzoyl-ion $m/e\ 105$ (Basispeak, Arylketon), das wie üblich unter CO-Verlust $m/e\ 77$ bildet (Übergangssignal 55,46).

Nach B könnte ein Ion $m/e\ 286$ gebildet werden¹⁹⁾, angezeigt durch das Übergangssignal $m/e\ 209, 73$.

Der Abbau C würde unter Arin-Abspaltung zum Ion m/e 314 führen (Übergangssignal 252,81), aus dem unter CO-Verlust ebenfalls das Fragment m/e 286 entstehen könnte (Übergangssignal 260,50).

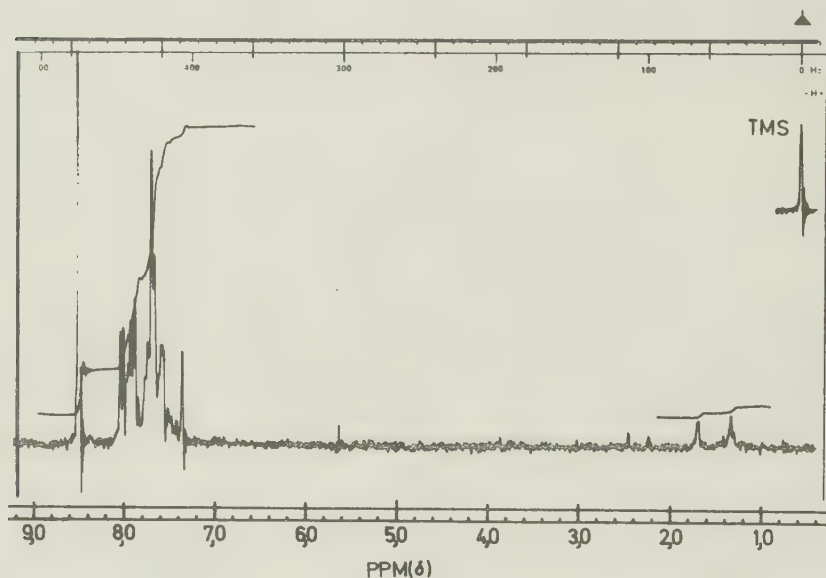
Massenspektrometrischer Abbau von 7



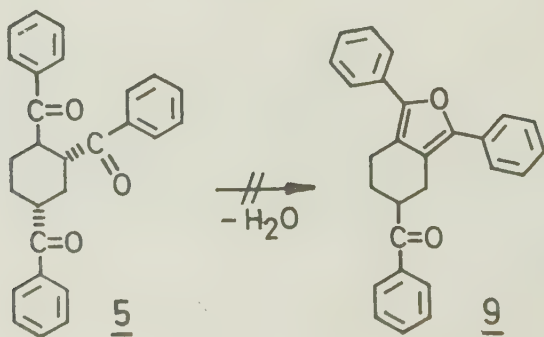
Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt bei $\delta=8,4$ ppm ein scharfes Singulett für die drei Protonen des zentralen Aromaten, was mit dem durch Addition der Substituenteneffekte berechneten Wert von 8,33 gut übereinstimmt.

Die 3x2 der Carbonylgruppe benachbarten Protonen und die übrigen 3x3 aromatischen Protonen bilden Multipletts bei $\delta=8,0-7,7$ bzw. 7,7-7,4 ppm.

$^1\text{H-NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl}_3\text{) von 7$



2.3.2. 1,2,4-Tribenzoylcyclohexan (5)



Nach Nowlin²⁰⁾ führt die Reaktion von 1,2-Diaroyläthan-Derivaten mit Polyphosphorsäure zu 2,5-Diarylfuranen.

Aus **5** hätte demzufolge **9** entstehen sollen. Die Isolierung eines derartigen Produkts gelang nicht. Auch das UV-Spektrum ergab keinen Hinweis auf die Bildung von 2,5-Diarylfuran-Abkömmlingen.

2.4. Variationen der Synthesemethode

Die Cyclisierung wurde in Analogie zu Möhrle und Kilian¹⁾ durchgeführt, die nach dieser Methode nucleophile Additionen von Lactamen an Alkine durchgeführt hatten.

Bei der Standardmethode (s. auch prakt. Teil 2.1.1.) wurden jeweils 0,06 Mol Pyrrolidin-2-on (**1**) und 1-Phenyl-2-propin-1-ol (**2**) mit 13 mMol 50 proz. Natriumhydrid (in Mineralöl) in 20 ml trockenem Dimethylsulfoxid 2 Std. bei 90° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten durch Ausschütteln mit Wasser von **1** und Dimethylsulfoxid befreit und zur Kristallisation gebracht.

Wie aus der Tabelle im prakt. Teil 2.1.2. hervorgeht, ist die Standardmethode hinsichtlich der Zeit, der Temperatur und der Aufarbeitung allen versuchten Veränderungen überlegen.

Kein Cyclisierungsprodukt wurde bei den Versuchen ohne Natriumhydrid, mit äquimolarer Natriumhydridmenge und bei Verwendung von Toluol statt Dimethylsulfoxid erhalten.

Arbeitet man ohne **2**, ersetzt man es durch die Amine Pyridin bzw. Piperidin oder durch die N-methylierten Lactame N-Methylacetamid bzw. 1-Methylpyrrolidin-2-on, so lassen sich nur dc-analytisch geringe Mengen von **4** und **5** nachweisen.

Mit Ausnahme des Phthalimids erhält man bei Verwendung der N-unsubstituierten Lactame Pyridin-2-on, Piperidin-2-on und ϵ -Caprolactam in unterschiedlicher Ausbeute ein kristallines Isomergemisch, die Ausbeute der Standardmethode wird jedoch nicht erreicht.

Kein Cyclisierungsprodukt wurde beim Arbeiten im Basensystem Natriumamid/fl.Ammoniak erhalten (prakt. Teil 2.1.3.).

2.5. Vinylketon-Bildner

Aufgrund der Struktur der Reaktionsprodukte **4** und **5** vermuteten wir, daß bei der Cyclisierungsreaktion intermediär das mit **2** tautomere 1-Phenyl-2-propen-1-on (Phenylvinylketon, **10**) entstanden war.

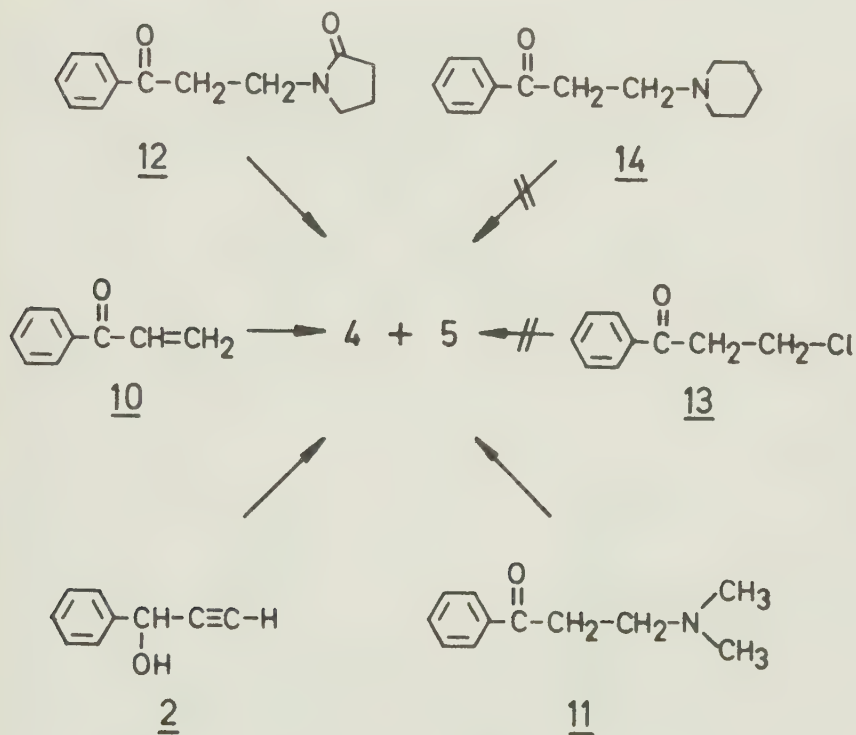


Es wurden deshalb **10** und seine potentiellen Bildner an Stelle von **2** in der Cyclisierungsreaktion nach der Standardmethode umgesetzt.

Phenylvinylketon-Bildner	Ausbeute Isomeren- gemisch in %
1-Phenyl-2-propin-1-ol (2)	23,3
1-Phenyl-2-propen-1-on (10)	32
3-Dimethylamino-1-phenyl- propan-1-on (11)	15,1
1-(3'-Oxo-3'-phenylpropyl)- pyrrolidin-2-on (12)	31,3
3-Chlor-1-phenylpropan-1-on (13)	----
3-Piperidino-1-phenyl- propan-1-on (14)	----

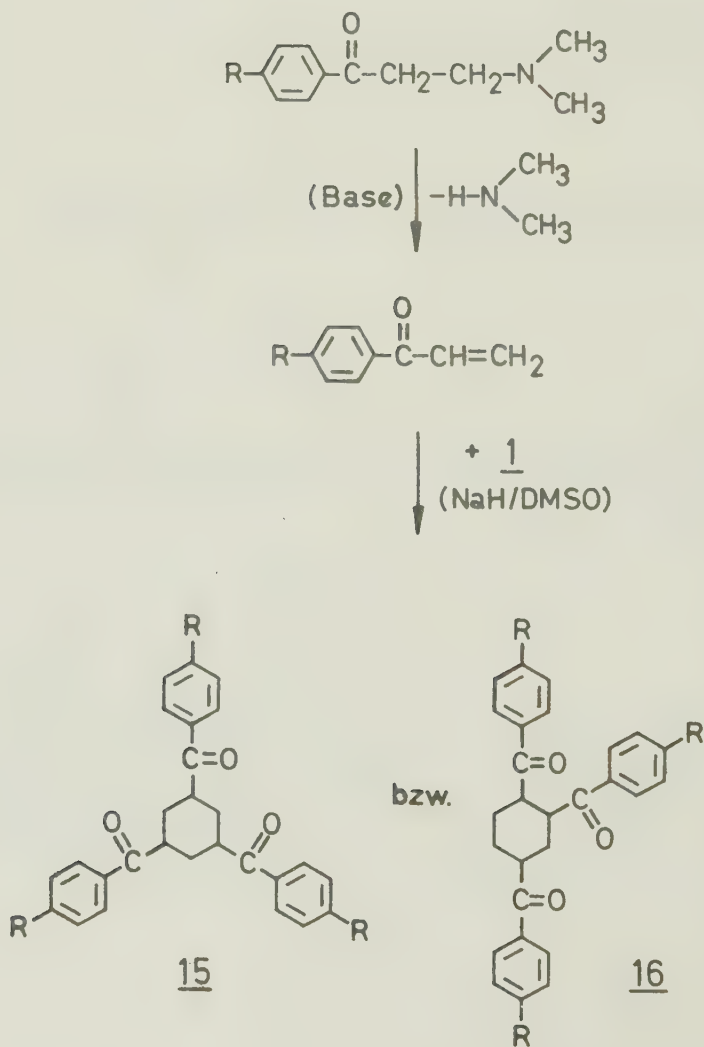
Als Vinylketon-Bildner in der Cyclisierungsreaktion lassen sich also das Vinylketon **10** selbst, das Äthynylcarbinol **2**, die Dimethylamino-Mannichbase **11** und das 1-(3'-Oxopropyl)-lactam **12** verwenden.

Außer im Falle von **12** ist jeweils der Zusatz von **1** erforderlich. Das 2-Chlorketon **13** und die Piperidino-Mannichbase **14** reagieren nicht.



3. CYCLISIERUNGSVERSUCHE MIT PARASUBSTITUIERTEN

ACETOPHENON-MANNICHBASEN

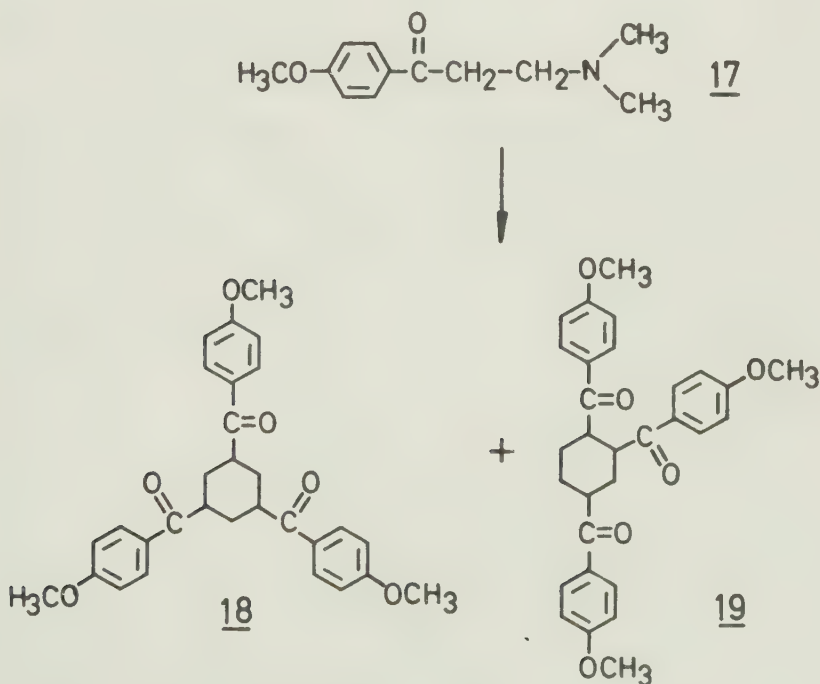


Von den möglichen Vinylketon-Bildnern sind die Mannichbasen in der Regel am einfachsten zugänglich. Um den Einfluß von p-Substituenten im Phenylvinylketon zu untersuchen, wurden deshalb die entsprechenden Mannichbasen in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

Sie sollten unter Amin-Eliminierung zu Vinylketonen reagieren und dann in Anwesenheit von **1** und Natriumhydrid in Dimethylsulf-oxid 1,3,5- und 1,2,4-Triaroylcyclohexane (**15** bzw. **16**) ergeben.

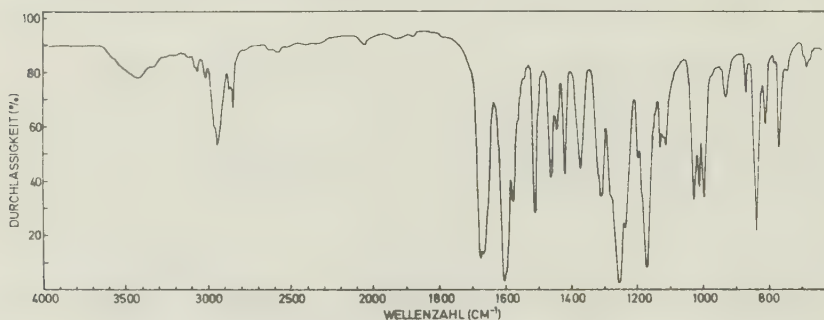
3.1. 3-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)-propan-1-on (**17**)

3.1.1. Darstellung und Trennung von 1,3,5- und 1,2,4-Tri-(4-methoxybenzoyl)-cyclohexan (**18** und **19**)



Die durch Mannich-Reaktion nach Nobles und Burckhalter²¹⁾ hergestellte Mannichbase **17** wurde nach der Standardmethode cyclisiert. Das dabei entstandene Isomerengemisch von **18** und **19** wurde an Kieselgel säulenchromatographisch getrennt.

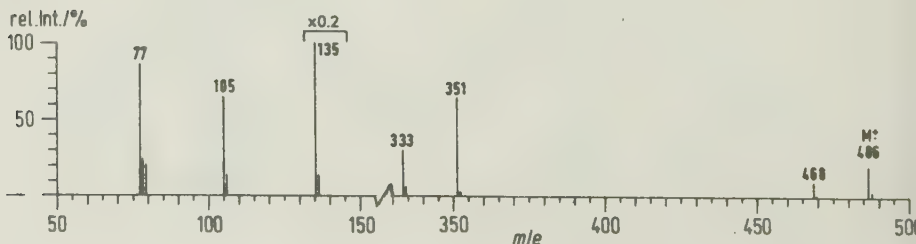
3.1.2. Spektroskopie von **18** und **19**



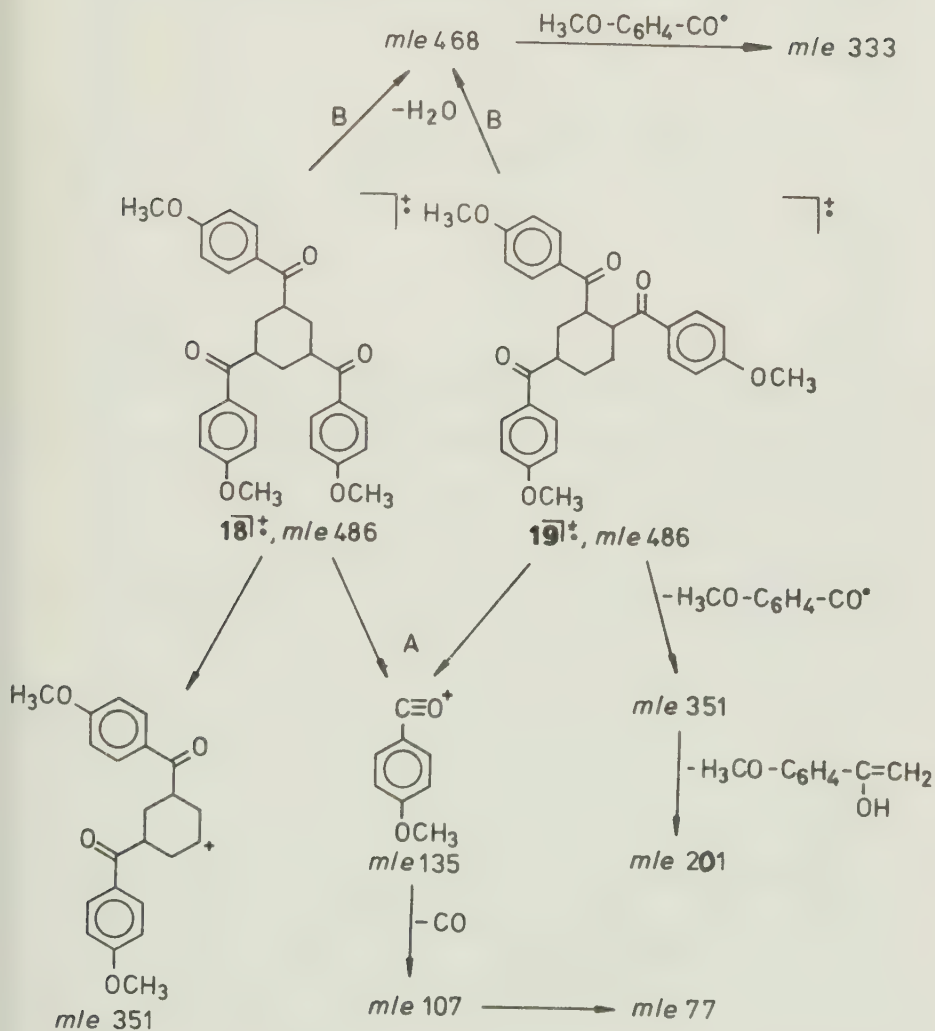
Im Infrarot-Spektrum von **18** absorbieren die aromatischen CH-Valenzen schwach bei 3060 cm^{-1} , die aliphatischen etwas stärker bei 2940 cm^{-1} . Die Bande bei 2840 cm^{-1} kann der $-\text{OCH}_3$ -Gruppe zugeordnet werden. Die starke Arylketonabsorption liegt bei 1680 cm^{-1} , die Aromatenbanden bei $1605, 1580$ und 1510 cm^{-1} .

Das IR-Spektrum von **19** ist oberhalb 1500 cm^{-1} praktisch deckungsgleich.

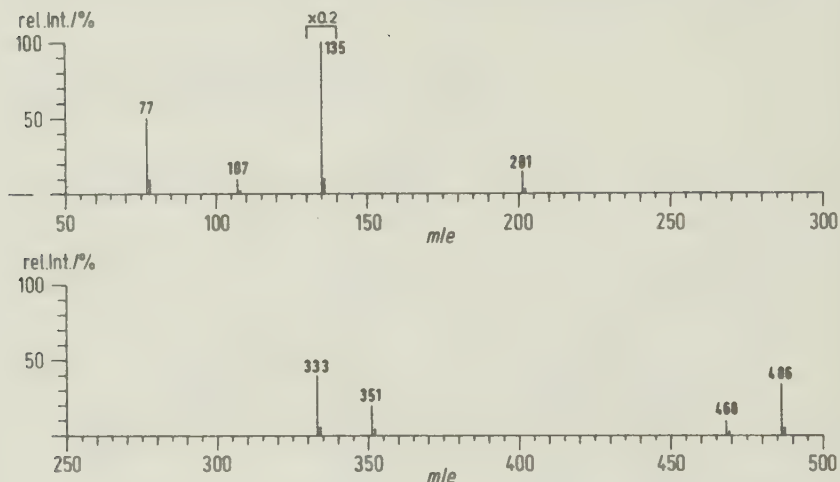
Massenspektrum von **18**



Massenspektrometrischer Abbau von 18 und 19



Massenspektrum von 19

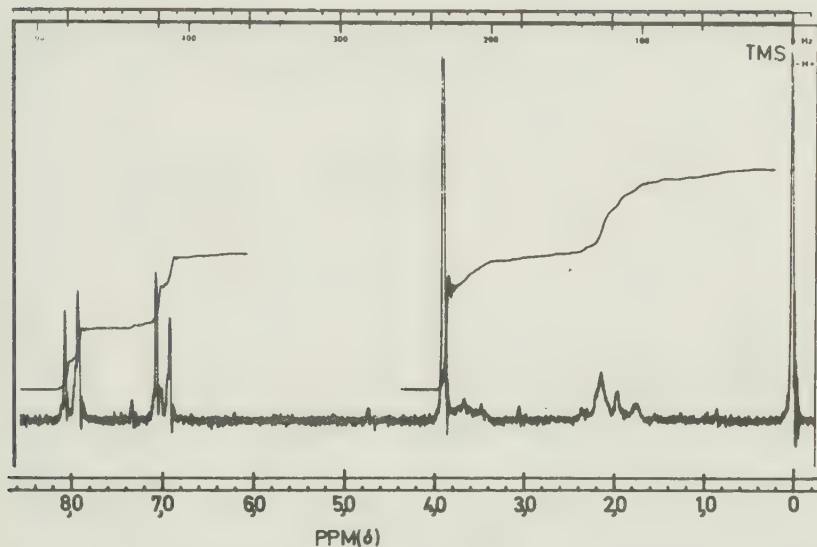


Beim massenspektrometrischen Abbau von 19 könnte sich aus dem Molekülion M^+ 486 nach A durch Onium-Spaltung das Ion m/e 351 oder das 4-Methoxybenzoyl-Ion m/e 135 (Basispeak) bilden (Übergangssignal 253,50). Aus letzterem würde unter CO-Verlust das 4-Methoxyphenyl-Ion m/e 107 entstehen (Übergangssignal 84,81), das unter Abspaltung von Formaldehyd zum Phenyl-Ion m/e 77 abgebaut wird²²⁾ (Übergangssignal 55,41).

Die zweite Möglichkeit B wäre Eliminierung von Wasser unter Bildung des Ions m/e 468 (Übergangssignal 450,66) unter darauffolgender Abspaltung eines 4-Methoxybenzoyl-Radikals zum Ion m/e 333 (Übergangssignal 236,94).

Das Massenspektrum von 19 zeigt die selben Zerfallsprodukte wie das von 18. Der bei m/e 201 zusätzlich auftretende Peak (3 % Intensität) könnte durch zweifache Mc-Lafferty-Umlagerung aus dem Ion m/e 351 entstanden sein.

^1H -NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl_3) von **18**



Bei tiefstem Feld ist das Aufspaltungsbild des AA'BB'-Systems eines p-disubstituierten Aromaten zu erkennen. Bei $\delta=8,1-7,8$ ppm liegt das angenäherte Dublett der 3×2 neben der Carbonylgruppe gelegenen Protonen, bei $\delta=7,1-6,8$ ppm das Signal der 3×2 neben der Methoxy-Gruppe gelegenen Protonen.

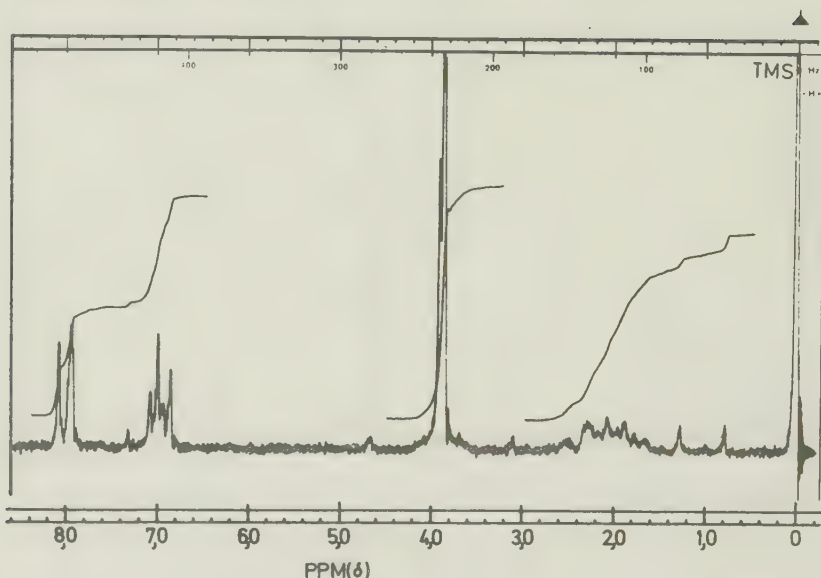
Die 3×3 Protonen der aromatischen Methoxy-Gruppen werden als scharfes Singulett bei $\delta=3,9$ ppm registriert.

Der Peak überlagert einen Teil der bei $\delta=3,9-3,3$ ppm gelegenen Signalgruppe, die den drei Methinprotonen an C-1, C-3 und C-5 des Cyclohexans zugeordnet werden kann.

Die 3×2 Methylenprotonen an C-2, C-4 und C-6 des Cyclohexans absorbieren als Multipllett bei $\delta=2,3-1,5$ ppm.

Die chemischen Verschiebungen und Aufspaltungsmuster gleichen denen des 1,3,5-Tribenzoylcyclohexans (**4**), sodaß die Interpretation analog erfolgen kann. Auch hier handelt es sich um das cis,cis-Derivat mit all-äquatorialen Substituenten.

^1H -NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl_3) von 19



Bei tiefstem Feld absorbieren die 3×2 neben der Carbonylgruppe gelegenen aromatischen Protonen als Multipllett bei $\delta=8,1-7,9$ ppm. Die 3×2 neben der Methoxy-Gruppe gelegenen aromatischen Protonen werden als Multipllett bei $\delta=7,1-6,8$ ppm registriert.

Die 3×3 Protonen der Methoxy-Gruppen ergeben ein angespaltenes Singulett bei $\delta=3,9$ ppm, da offensichtlich nur zwei Methoxy-Gruppen magnetisch äquivalent sind.

Sie überlagern die Signalgruppe der drei Methinprotonen an C-1, C-2 und C-4 des Cyclohexans, die auch in diesem Bereich zu erwarten war.

Die 3×2 Methylenprotonen an C-3, C-5 und C-6 geben Anlaß zu dem Multipllett bei $\delta=2,6-1,2$ ppm.

Aus dem Spektrum lassen sich Beweise für eine bestimmte Konfiguration bzw. Konformation nicht entnehmen.

^{13}C -NMR-Spektrum (25 MHz, CDCl_3) von **18**

Die im Spektrum ermittelten ^{13}C -Shifts der Methoxy-Gruppe sowie der aromatischen Kohlenstoffe stehen in guter Übereinstimmung mit den in der Literatur²³⁾ angegebenen Werten des 4-Methoxyacetophenons.

Für die Methoxy-Gruppe wurde $\delta=55,49$ ppm (54,60) ermittelt, die Werte für die Aromaten betragen:

C-4': 163,65 (162,80) ppm

C-3'/C-5': 113,99 (113,00) ppm

C-2'/C-6': 130,58 (129,80) ppm

C-1': 129,10 (129,50) ppm.

Für die Carbonyl-Kohlenstoffe wurde ein Wert von $\delta=200,04$ ppm ermittelt. Die im Vergleich zum 4-Methoxyacetophenon auftretende Differenz von 6,14 ppm kann durch die Tatsache der zweifachen Alkylierung des der Carbonylgruppe benachbarten C-Atoms bei **18** erklärt werden.

Die im Vergleich zu **4** beobachtete geringfügige Verschiebung von 1,5 ppm zu höherem Feld entspricht den Erfahrungen, daß ein Carbonyl-Kohlenstoff mit abnehmender Polarität zwar stärker abgeschirmt ist, daß jedoch p-Substituenten in Phenylketonen den ^{13}C -Shift des Carbonyl-Kohlenstoffs nur wenig beeinflussen²⁴⁾.

Die für die Methin-Kohlenstoffe C-1, C-3 und C-5 mit $\delta=44,28$ und die Methylen-Kohlenstoffe C-2, C-4 und C-6 mit $\delta=31,98$ ppm ermittelten Werte entsprechen den analogen von **4**, die 44,30 bzw. 31,62 betragen.

^{13}C -NMR-Spektrum (25 MHz, CDCl_3) von **19**

Die Interpretation des Spektrums von **19** kann analog zu der von **5** erfolgen.

Der Carbonyl-Kohlenstoff des Restes an C-4 absorbiert bei tiefstem Feld ($\delta=202,50$ ppm).

Ähnlich wie beim Vergleich zwischen **4** und **5** ist die Differenz zum Wert von **18** 2,46 ppm.

Die beiden anderen Carbonylfunktionen treten bei $\delta=200,71$ ppm in Resonanz (Differenz zu **18** ist 0,67 ppm).

Der Shift-Wert der Methoxy-Gruppen beträgt $\delta=55,37$ ppm und gleicht dem von **18** (55,49).

Die Methin-Kohlenstoffe C-1, C-2 und C-4 des Cyclohexans absorbieren gemeinsam bei $\delta=40,31$ ppm. Die Differenz von 3,97 zum Wert von **18** ähnelt dem beim Vergleich von **4** und **5** ermittelten Wert (3,76).

Das Signal der drei Methylen-Kohlenstoffe C-3, C-5 und C-6 des Cyclohexans liegt bei $\delta=30,68$ ppm.

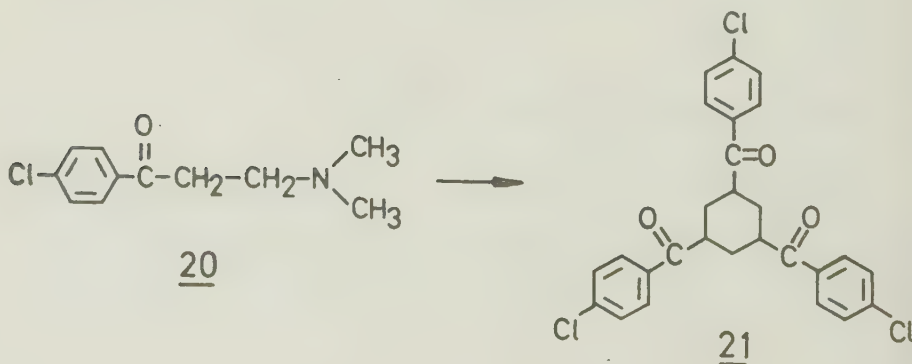
Die C-4'-Atome der Aromaten absorbieren bei $\delta=163,34$ (Rest an C-4) und 163,18 ppm (Reste an C-1 und C-2).

Das Signal bei $\delta=130,54$ ppm ist den C-2'- und C-6'-Positionen aller Reste zuzuordnen.

Die C-1'-Atome der Aromaten haben ein Signal bei $\delta=128,72$ ppm.

Der Shift-Wert der Atome C-3' und C-5' des Restes an C-4 beträgt $\delta=113,88$ ppm, die analogen Positionen der Reste an C-1 und C-2 absorbieren gemeinsam bei $\delta=113,64$ ppm.

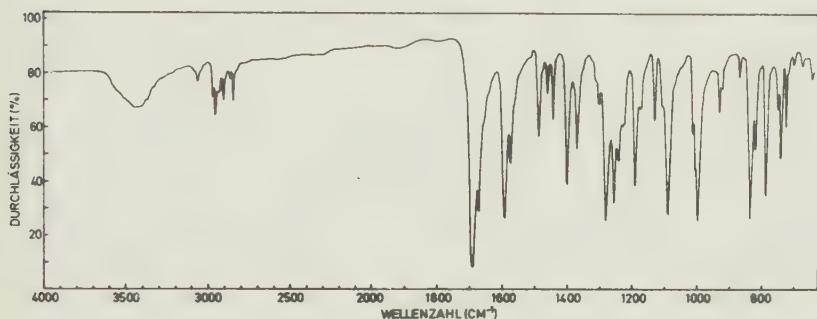
3.2. 3-Dimethylamino-1-(4-chlorphenyl)-propan-1-on (**20**)



Die Mannichbase **20** wurde nach Mannich und Heilner²⁵⁾ durch Mannich-Reaktion dargestellt.

Die Cyclisierung wurde nach der Standardmethode durchgeführt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung wurde 1,3,5-Tri-(4-chlorbenzoyl)-cyclohexan (**21**) isoliert.

Infrarot-Spektrum (KBr) von **21**



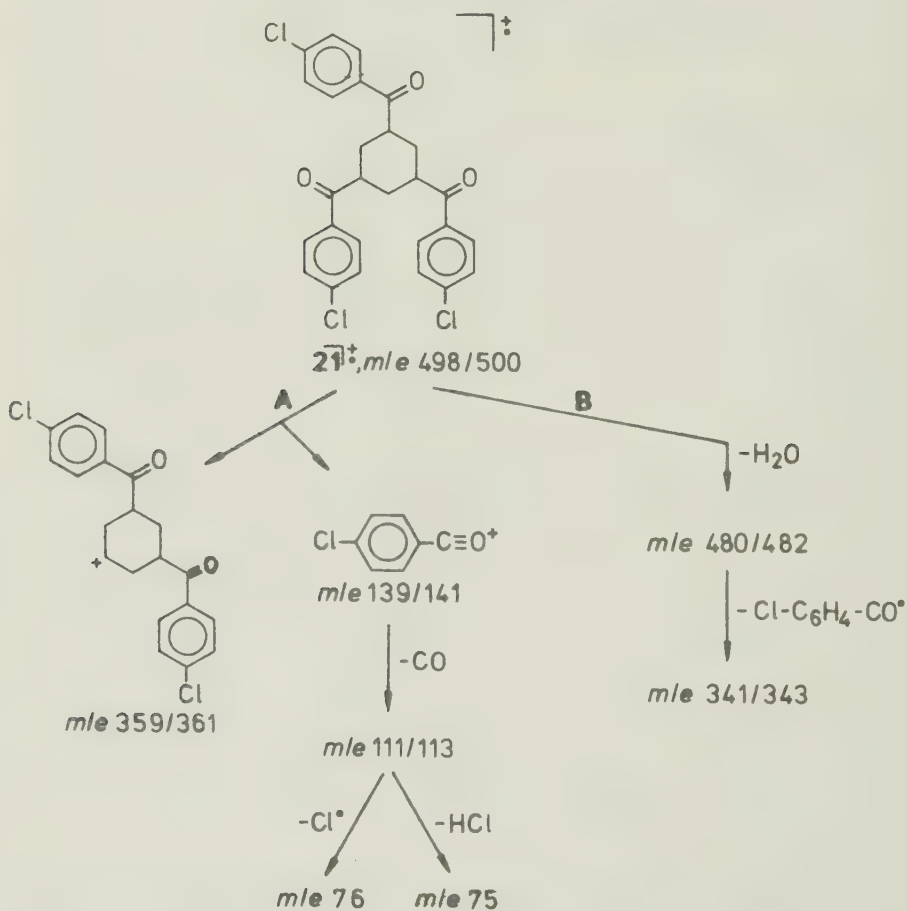
Bei 3060 cm^{-1} sind schwache Banden aromatischer CH-Valenzschwingungen zu beobachten, zwischen 2970 und 2840 cm^{-1} etwas stärkere der aliphatischen.

Die Arylketon-Carbonylbande wird bei 1690 cm^{-1} registriert. Die gegenüber **4** auftretende Verschiebung von 10 cm^{-1} zu höheren Frequenzen steht mit den Untersuchungen in Übereinstimmung, die bei p-substituierten Acetophenonen eine unmittelbare Korrelation der Carbonylabsorptionsfrequenzen mit den Hammettschen Substituentenkonstanten feststellten²⁶⁾.

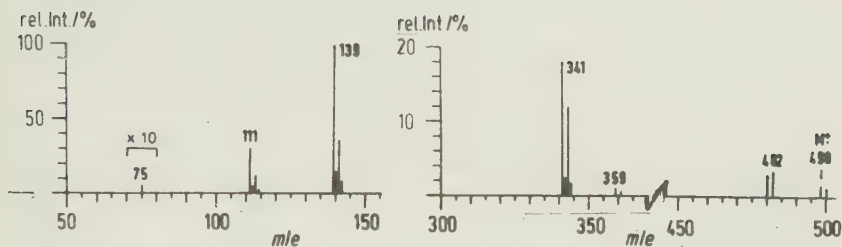
Die Aromatenschwingungen erfolgen bei $1590, 1570$ und 1490 cm^{-1} .

Die C-Cl-Valenzschwingung ist im "fingerprint-Bereich" bei 790 cm^{-1} lokalisiert²⁷⁾.

Massenspektrometrischer Abbau von 21



Massenspektrum von 21



Das Molekülion wird von Isotopenpeaks begleitet, sodaß sich das typische Isotopenverteilungsbild einer Verbindung mit drei Chloratomen ergibt²⁸⁾.

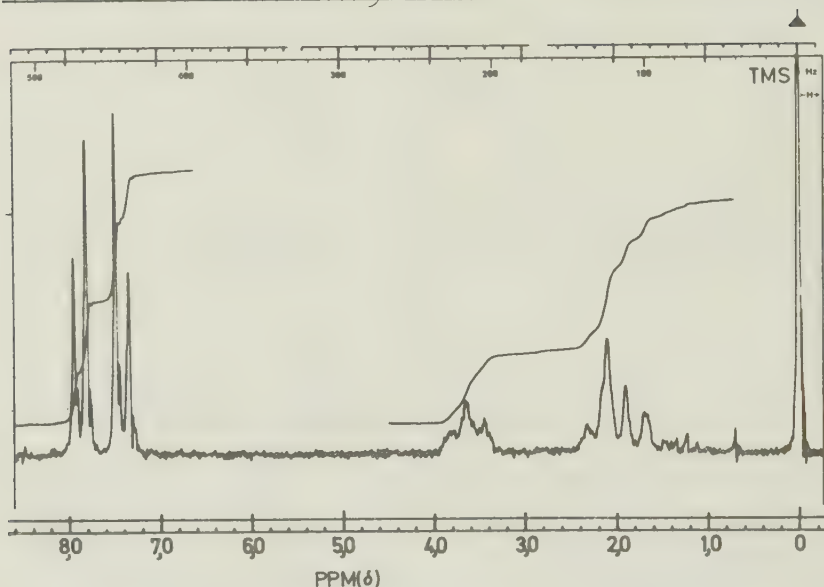
Die Intensitäten von m/e 498/500/502/504 stehen in guter Übereinstimmung mit dem nach Spiteller²⁹⁾ berechneten Isotopenverteilungsmuster 27:27:9:1.

Bei der Fragmentierung nach A könnte unter Onium-Spaltung m/e 359/361 oder das 4-Chlorbenzoylion m/e 139/141 (Basispeak) entstehen.

Aus letzterem würde unter CO-Eliminierung das Chlorphenylion m/e 111/113 und daraus wiederum entweder unter HCl-Abspaltung ein Arin-Kation m/e 75 (Übergangssignal 88,64) oder unter Verlust eines Chlorradikals ein Ion m/e 76 gebildet werden.

Abbau B könnte durch die bei allen Triacylcyclohexanen beobachtete Wasser-Eliminierung zum Ion m/e 480/482 führen (Übergangssignale 462,65/464,65).

Daraus sollte unter Abspaltung eines 4-Chlorbenzoylradikals das Ion m/e 341/343 gebildet werden (Übergangssignale 242,25/244,08).

^1H -NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl_3) von **21**

Im Aromatenbereich ist das AA'BB'-System eines p-disubstituerten Aromaten mit den charakteristischen Innenlinien zu sehen. Bei $\delta=8,0-7,7$ ppm liegt das angenäherte Dublett der 3×2 aromatischen Protonen an C-2' und C-6', bei $\delta=7,5-7,2$ ppm der an C-3' und C-5'.

Die drei Methinprotonen an C-1, C-3 und C-5 bilden den X-Teil eines A_2B_2X -Systems mit der Bandenbreite 33 Hz. Bandenbreite und Aufspaltungsmuster gleichen denen von **4**.

Die axialen Methinprotonen absorbieren durch zweifache diaxiale Kopplung als angenähertes Triplet, das durch a, e- und Weitbereichskopplungen noch aufgespalten ist.

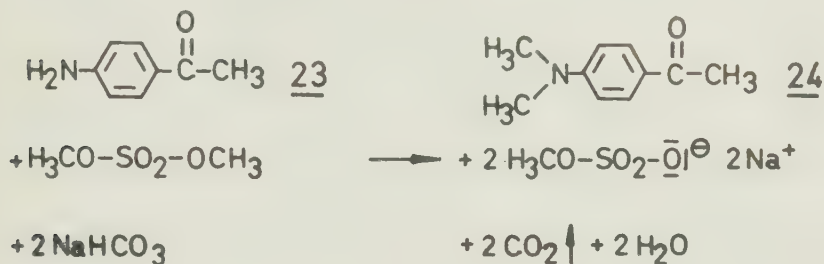
Die 3×2 Methylenprotonen an C-2, C-4 und C-6 ergeben ein linienreiches Multipllett bei $\delta=2,4-1,2$ ppm (A_2B_2 -Teil).

21 ist demzufolge ein cis,cis-1,3,5-Derivat mit all-äquatorialen Substituenten.

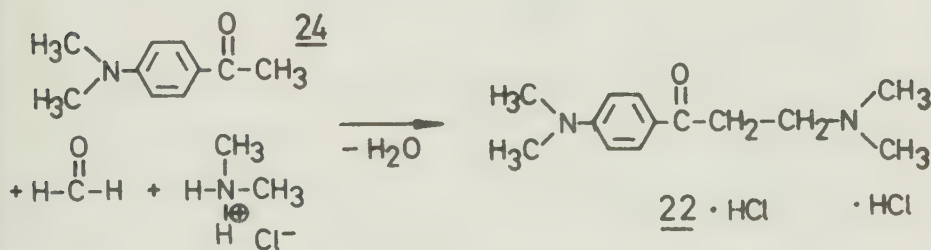
3.3. 3-Dimethylamino-1-(4-dimethylaminophenyl)-propan-1-on. (22)

Die Mannichbase **22** war noch nicht beschrieben.

Zunächst stellten wir analog zu einer Methode von Hünig³⁰⁾ aus 4-Aminoacetophenon (**23**) durch Methylierung mit Dimethylsulfat 4-Dimethylaminoacetophenon (**24**) her.

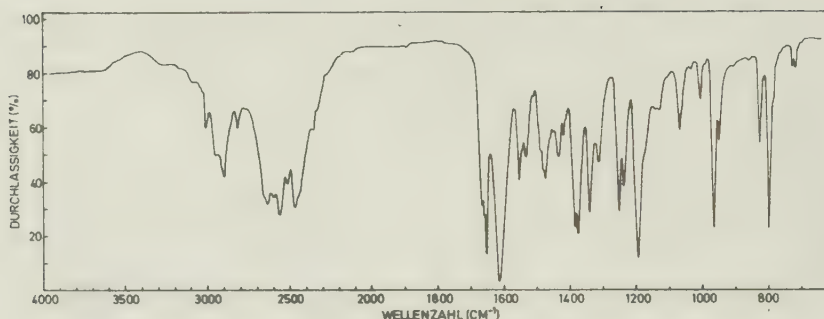


24 wurde in einer Mannich-Reaktion nach der allgemeinen Methode von Maxwell³¹⁾ mit Paraformaldehyd und Dimethylammoniumchlorid zu **22** umgesetzt.



Die Cyclisierung nach der Standardmethode wurde mehrmals durchgeführt. Bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung konnten nur **24** und **22** isoliert werden.

Infrarot-Spektrum (KBr) von 22·HCl



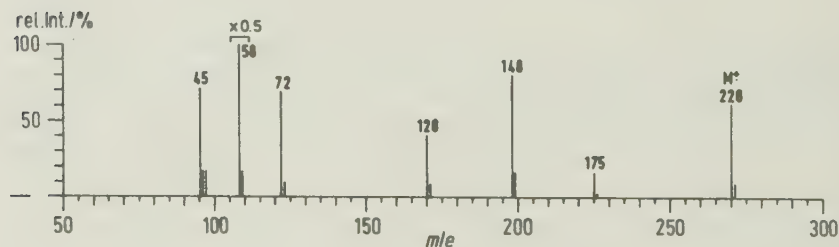
Das Spektrum zeigt bei 3015 cm^{-1} schwache Banden aromatischer CH-Valenzschwingungen; die aliphatischen absorbieren bei $2960\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$.

Zwischen 2640 und 2470 cm^{-1} wird die starke Absorption der Ammonium-NH-Valenzschwingung registriert.

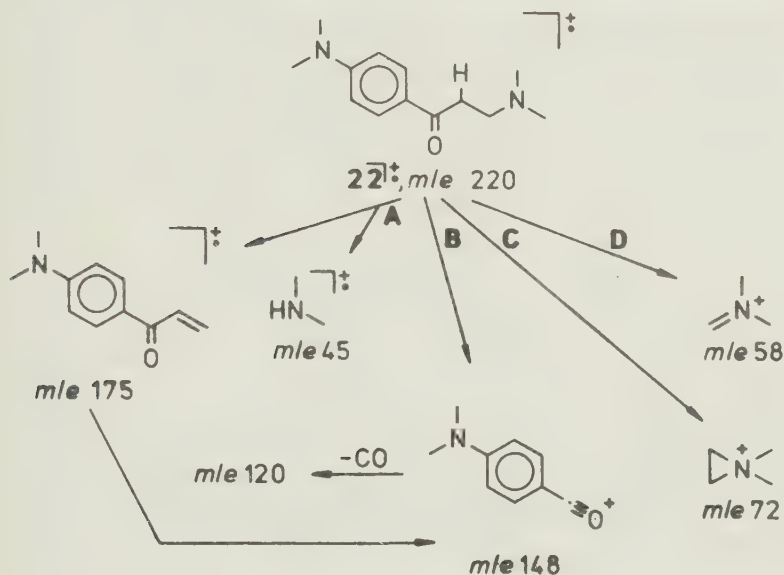
Die Arylketon-Absorptionsbande liegt bei 1650 cm^{-1} . Der stark elektronenschiebende Substituent führt zu einer Absorption bei tieferen Frequenzen.

Die Banden der aromatischen Ringschwingungen sind bei 1610 (sehr stark), 1550 und 1530 cm^{-1} lokalisiert.

Massenspektrum von 22·HCl



Massenspektrometrischer Abbau von 22·HCl



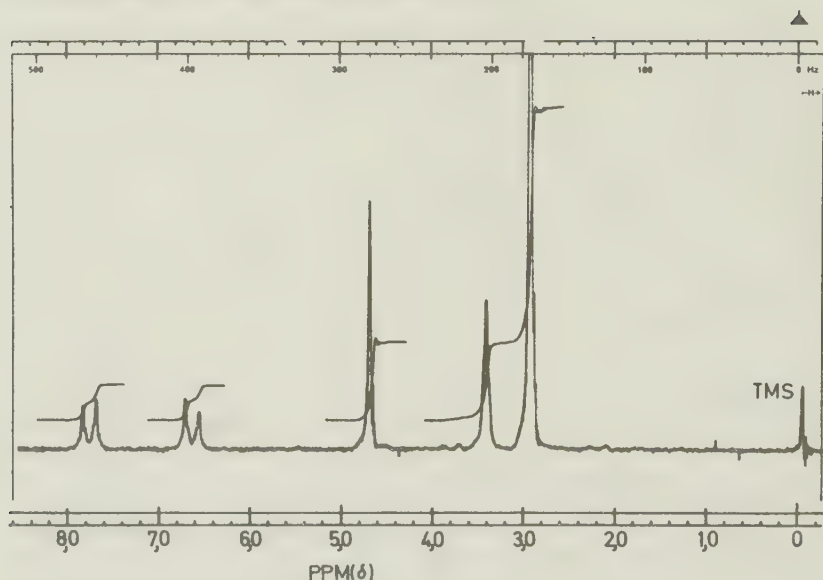
Das Ion mit der größten Molmasse ist m/e 220, das entspricht der freien Base. Aus ihm könnte nach A in Art einer β -Eliminierung das Ion des Vinylketons m/e 175 bzw. das des Dimethylamins m/e 45 entstehen (Übergangssignal 139,20).

Fragmentierung nach B ergäbe unter Onium-Spaltung das Ion m/e 148, das unter CO-Verlust das Ion m/e 120 bilden würde (Übergangssignal 97,30). Das Ion m/e 148 könnte man sich auch aus dem Ion m/e 175 entstanden denken (Übergangssignal 125,16).

Der Abbau C würde nach Spiteller³²⁾ zu einem stabilen Äthyleniminoniumion m/e 72 führen.

Der Basispeak wird, wie bei Aminen üblich, durch Spaltung der nächst dem Stickstoff gelegenen C-C-Bindung geliefert (m/e 58, D).

^1H -NMR-Spektrum (60 MHz, D_2O) von **22**·HCl



Im Spektrum des Hydrochlorids von **22** haben die Protonen der aliphatischen Dimethylamino-Gruppe wegen der N-Protonierung die gleiche chemische Verschiebung wie die der aromatischen, sodaß ein Singulett bei $\delta=2,9$ ppm registriert wird.

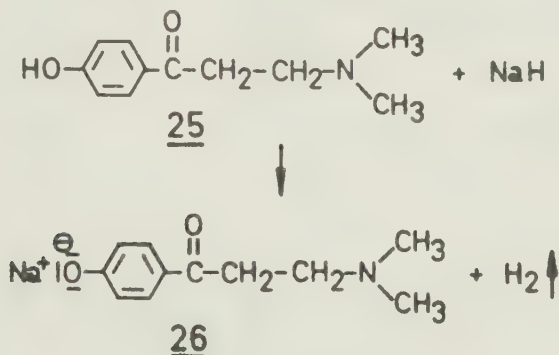
Aus dem selben Grund treten die Protonen an C-2 und C-3 gemeinsam bei $\delta=3,4$ ppm in Resonanz.

Die Protonen des p-disubstituierten Benzols bilden ein AA'BB'-System. Die Lage der Signalgruppen bei $\delta=7,9-7,6$ ppm (Protonen an C-2' und C-6' des Aromaten) und $\delta=6,7-6,5$ ppm (Protonen an C-3' und C-5' des Aromaten) entspricht den nach der Additivitätsregel berechneten Werten (7,68 bzw. 6,68).

3.4. 3-Dimethylamino-1-(4-hydroxyphenyl)-propan-1-on (25)

25 wurde nach Knott³³⁾ durch Mannich-Reaktion dargestellt.

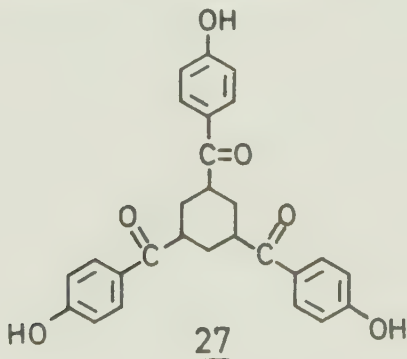
Nicht ganz unerwartet wurde bei der Cyclisierung von **25** nach der Standardmethode nur Ausgangssubstanz isoliert, weil das Natriumhydrid mit der Phenolmannichbase **25** unter Bildung des Phenolats **26** bevorzugt reagiert.

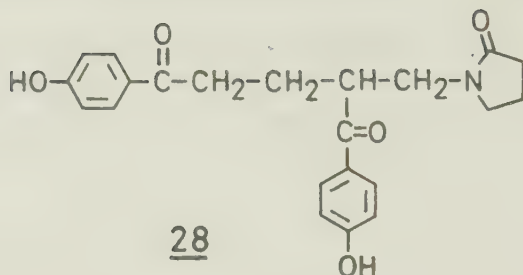


Deshalb wurde in einem zweiten Versuch zunächst mit Natriumäthylat das Natriumphenolat **26** hergestellt.

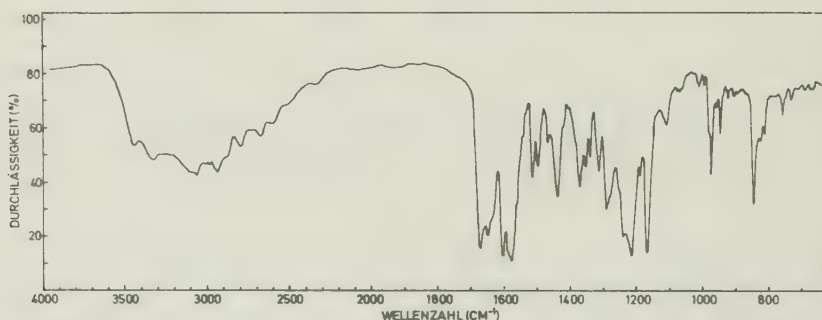
26 wurde nach der Standardmethode umgesetzt. Bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung wurde nicht das erwartete Cyclisierungsprodukt **27**, sondern 1-[2'-(4''-Hydroxybenzoyl)-5'-(4''-hydroxyphenyl)-5'-oxopentyl]-pyrrolidin-2-on (**28**) isoliert.

26





Infrarot-Spektrum (KBr) von 28

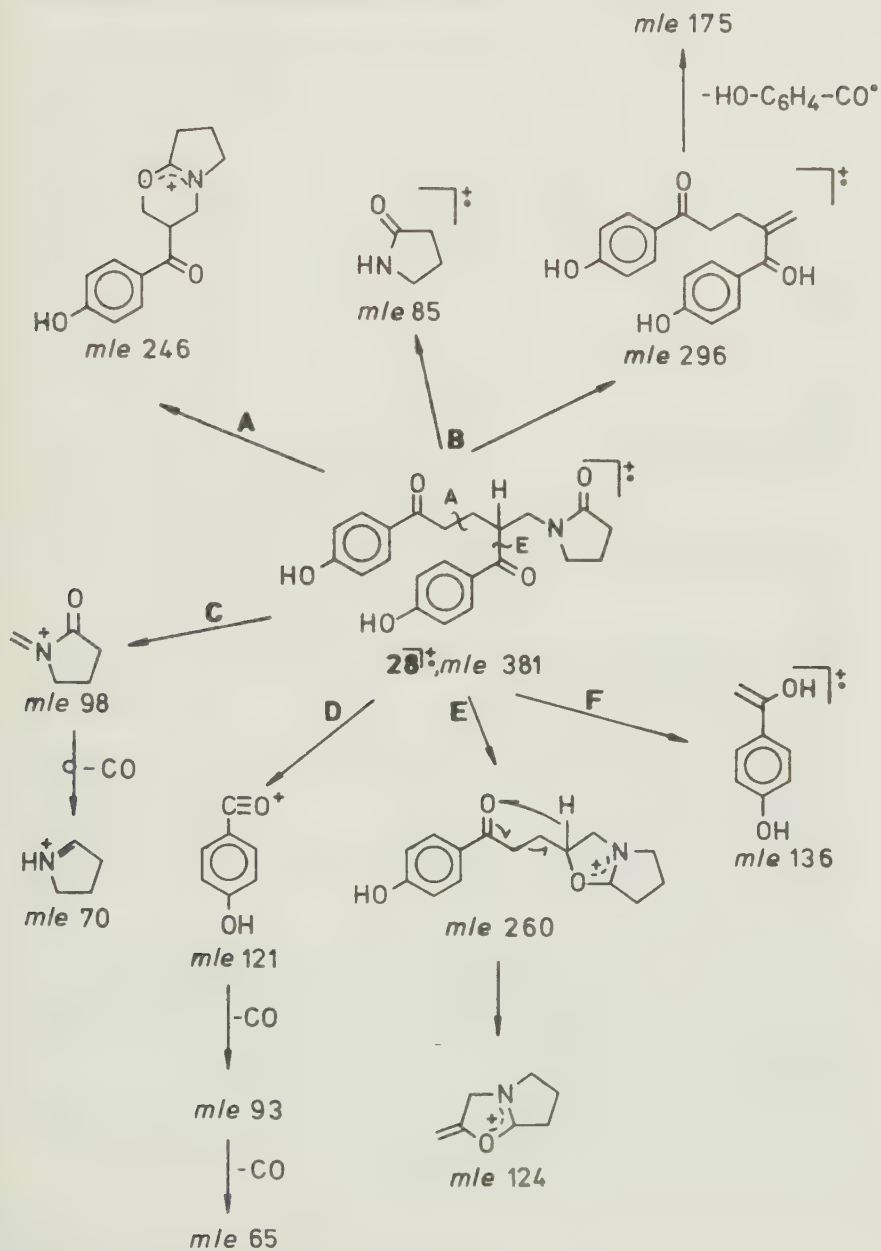


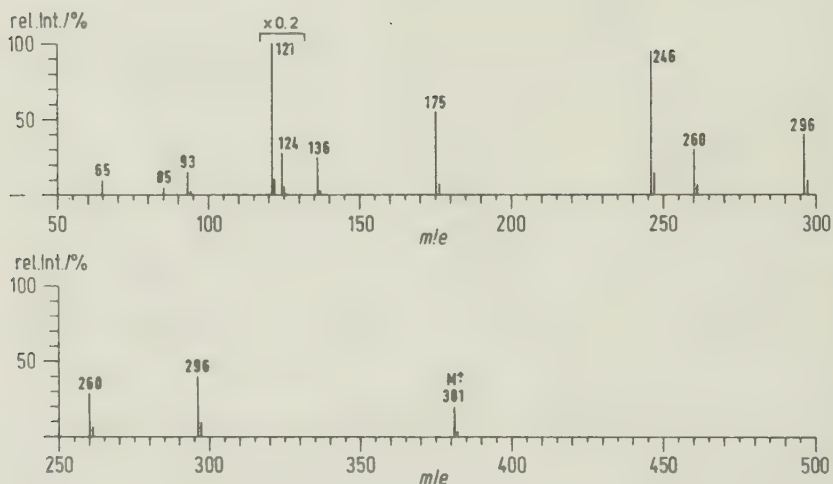
Das Spektrum zeigt zwischen 3550 und 2600 cm^{-1} eine sehr breite Absorption, in der einzelne OH- oder CH-Banden nicht differenziert werden können.

Die bei 1675 bzw. 1650 cm^{-1} auftretende Doppelbande kann der Lactamfunktion bzw. der Arylketon-Carbonylgruppe zugeordnet werden.

Die aromatischen Ringschwingungen werden bei 1605, 1580 und 1520 cm^{-1} registriert.

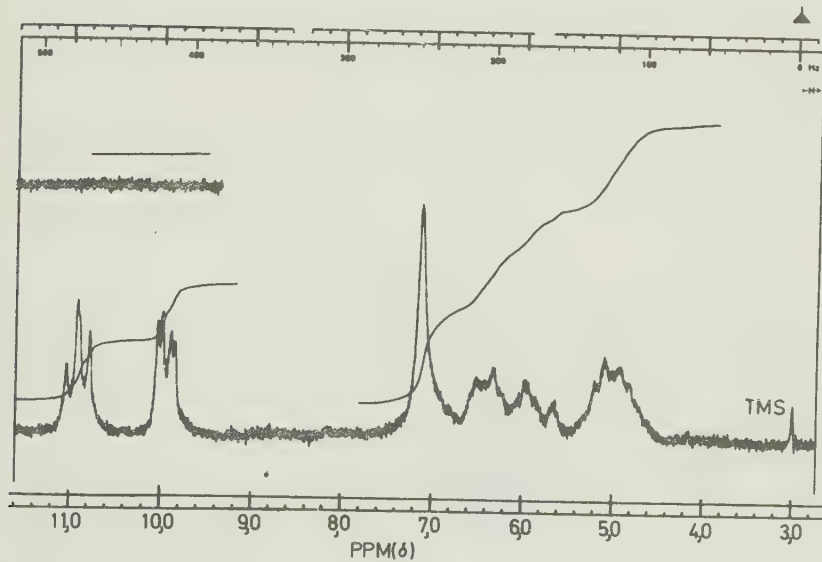
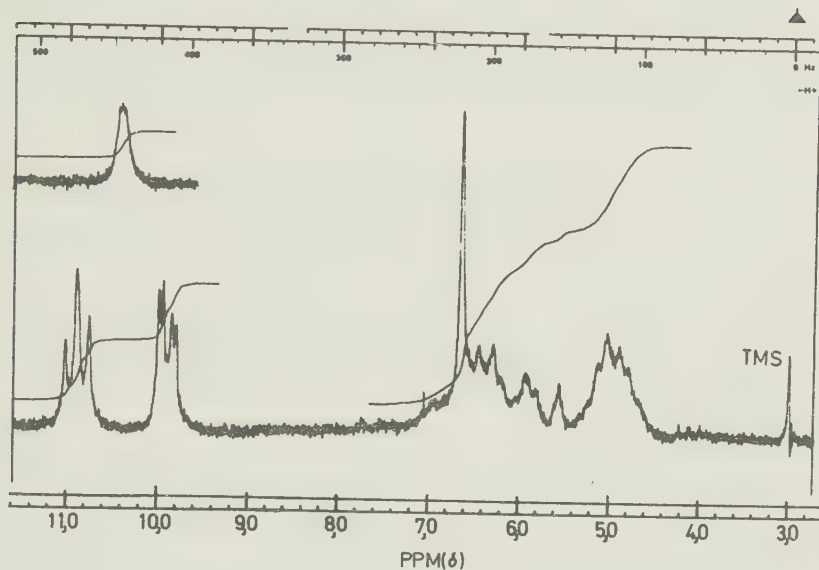
Massenspektrometrischer Abbau von 28



Massenspektrum von 28

Wenn beim Abbau von **28** mit dem Wasserstoff an C-2' und der Carbo-
nylgruppe an C-5' eine Mc-Lafferty-Umlagerung auftritt, könnte
nach A mit folgender Cyclisierung das Ion m/e 246 entstehen.
Beim Zerfall nach B würden sich analog einer β -Eliminierung die
Ionen m/e 85 oder 296 bilden, aus letzterem entstünde dann unter
Abspaltung eines 4-Hydroxybenzoyl-Radikals das Ion m/e 175.
Weg C ist der typische Zerfall eines N-alkylierten Pyrrolidons³⁴⁾.
Dabei entsteht zunächst das Ion m/e 98, das unter CO-Verlust und
Ringverengung das Ion m/e 70 bildet.
Onium-Spaltung ergäbe nach D das Ion m/e 121 (Basispeak), dieses
wiederum unter zweifachem CO-Verlust m/e 93 und 65 (Übergangssig-
nale 71,48 und 45,43).
Ebenfalls Onium-Spaltung würde nach E zum Fragment-Ion m/e 260
führen, das bei einer Mc-Lafferty-Umlagerung m/e 124 bilden könnte.
Das Ion m/e 136 ist das Produkt einer Mc-Lafferty-Umlagerung (D).
Die Formulierung der Ionen m/e 246 und 124 als cyclische Verbind-
ungen erfolgte analog zu Bosshardt und Hesse³⁵⁾.

^1H -NMR-Spektren (60 MHz, DMSO-d_6 und $\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) von **28**



Das ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von **28** wurde in DMSO_{d6} vermessen. Bei tiefstem Feld $\delta=10,4$ ppm wurde das Singulett der beiden mit Deuteriumoxid austauschbaren phenolischen Hydroxylwasserstoffe registriert. Zum Vergleich wurde 4-Hydroxyacetophenon ebenfalls in DMSO_{d6} aufgenommen. Das analoge Signal wird hier bei $\delta=10,35$ ppm gefunden.

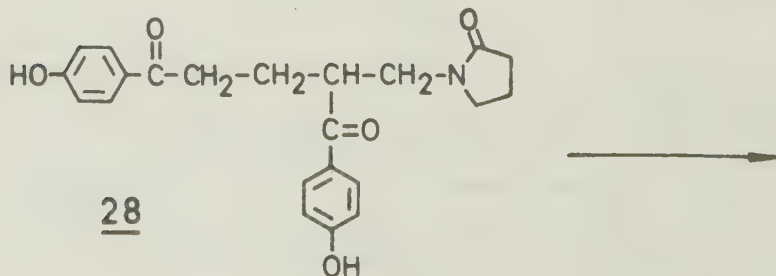
Bei $\delta=8,1-7,7$ ppm werden die vier den Carbonylgruppen benachbarten Protonen an C-2'' und C-6'' als angenähertes Triplet registriert. Das Multiplett der vier der Hydroxylgruppe benachbarten aromatischen Protonen liegt zwischen $\delta=7,1-6,8$ ppm.

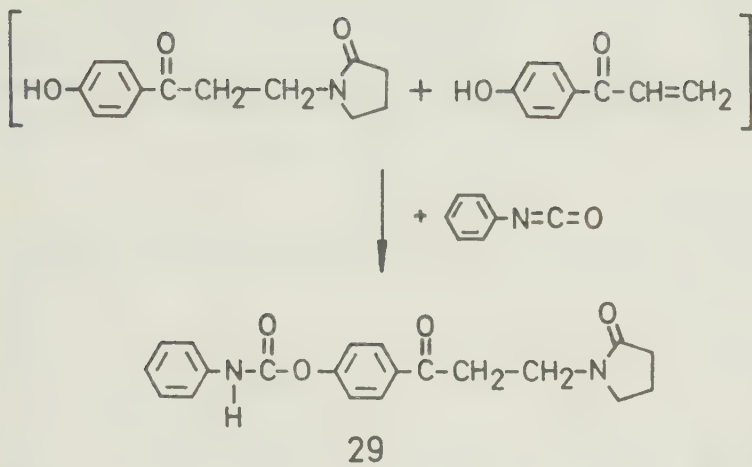
Im Aliphatenbereich sind zwei Multiplett-Signalgruppen zu unterscheiden. Bei $\delta=3,7-2,7$ ppm treten insgesamt sieben Protonen in Resonanz (an C-5 des Pyrrolidons, an C-1', C-2' und C-4' der N-Alkylseitenkette).

Die beiden Protonen an C-3' der Seitenkette sowie die 2x2 Protonen an C-3 und C-4 des Pyrrolidons geben Anlaß zu dem Signal bei $\delta=2,3-1,5$ ppm.

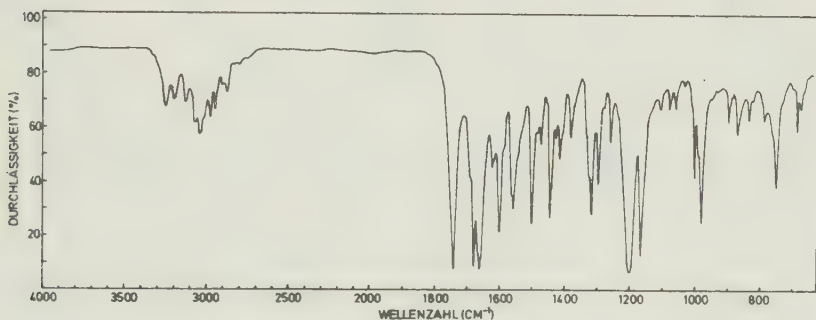
Als Derivat von **28** sollte mit Phenylisocyanat ein Phenylurethan hergestellt werden. Dabei trat offensichtlich vor der eigentlich erwünschten Reaktion Retro-Michael-Addition auf, sodaß 1-[3'-(4''-Phenylcarbamoyloxyphenyl)-3'-oxopropyl]-pyrrolidin-2-on (**29**) entstand.

Von derartigen Zerfallsreaktionen unter besonderen Bedingungen gemäß der reversiblen Natur der Methylen-Addition berichten verschiedene Autoren³⁶⁾.





Infrarot-Spektrum (KBr) von 29



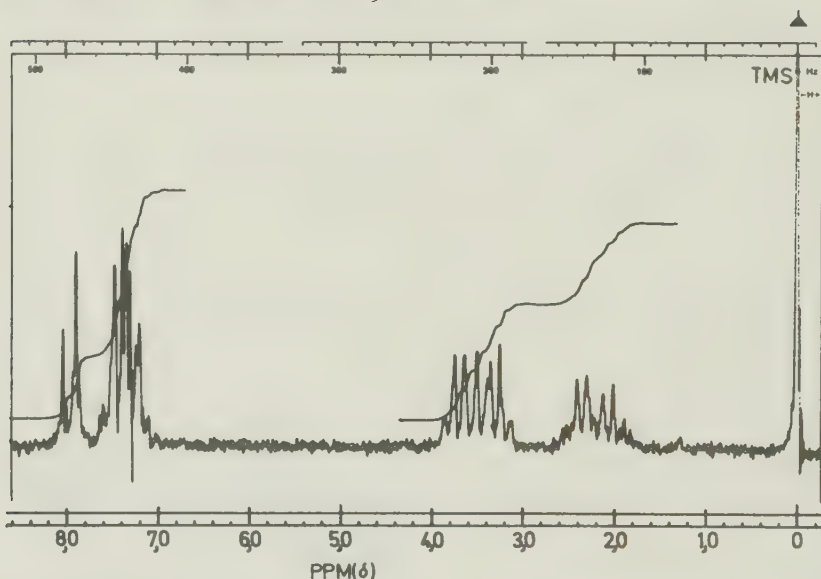
Die Bandenlage der NH-Valenzschwingung entspricht mit 3250 cm^{-1} den bei Phenylurethanen ermittelten Werten³⁷⁾.

Bei 3060 bzw. $2980\text{--}2800 \text{ cm}^{-1}$ absorbieren die aromatischen bzw. aliphatischen OH-Valenzen.

Im C=X-Bereich wird bei 1740 cm^{-1} die Amid-I-Bande des Phenylurethans registriert. Die Doppelbande bei $1680/1660 \text{ cm}^{-1}$ kann dem Lactam und dem Arylketon zugeordnet werden.

Zum Vergleich wurde ein Spektrum von 4-Phenylcarbamoyloxyacetophenon, dem Phenylurethan von 4-Hydroxyacetophenon aufgenommen. Die Amid-I-Bande liegt bei 1745, die Arylketon-Absorption bei 1665 cm^{-1} . Aromatenschwingungen sind bei 1600 und 1500 cm^{-1} zu erkennen, die Amid-II-Bande ist bei 1555 cm^{-1} lokalisiert.

^1H -NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl_3) von 29



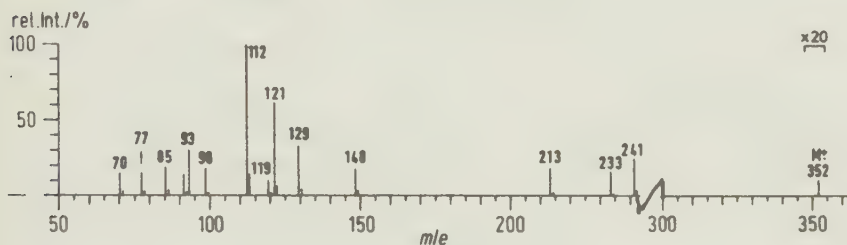
Bei tiefstem Feld $\delta=8,1-7,8$ ppm ist die Resonanz der an C-2'' und C-6'' (neben der Carbonylgruppe) gelegenen aromatischen Protonen als angenähertes Dublett zu beobachten.

Die übrigen aromatischen Protonen sowie das NH-Proton sind dem Multiplett bei $\delta=7,6-7,1$ ppm zuzuordnen.

Zum Vergleich wurden Spektren von 4-Phenylcarbamoyloxyacetophenon in CDCl_3 und DMSO_{d6} aufgenommen. Im ersten Lösungsmittel ist der Habitus des Aromatenbereichs der gleiche, in Lösungsmitteln mit hoher Dielektrizitätskonstante wie dem DMSO wird das NH-Signal zu tieferem Feld verschoben³⁹⁾.

Das mit D₂O austauschbare Singulett wurde bei $\delta=10,3$ ppm gefunden. Von den aliphatischen Protonen absorbieren bei tiefstem Feld $\delta=3,9-3,1$ ppm die Protonen an C-5 und C-1', die dem Lactam-Stickstoff benachbart sind, sowie die an C-2' neben der Carbonylgruppe als Multi-plett. Die vier Protonen an C-3 und C-4 im Pyrrolidon treten bei $\delta=2,7-1,7$ ppm als Multi-plett in Resonanz.

Massenspektrum von 29



Die Intensität des Molekülions ist geringer als 1 %.

Bis auf das Auftreten der Ionen m/e 241 und 213 gibt es keinen Hinweis auf Phenylurethan-Struktur. Vielmehr gleicht das Spektrum dem einer Mischung aus Phenylisocyanat und dem entsprechenden Phenol, 1-[3'-(4''-Hydroxyphenyl)-3'-oxopropyl]-pyrrolidin-2-on. In die Ionen dieser Verbindungen (m/e 119 bzw. 233) scheint 29 beim massenspektrometrischen Abbau zu zerfallen. Dieses Phänomen wurde ebenfalls beim Abbau von Phenylcarbamoxyloxybenzol beobachtet³⁸⁾.

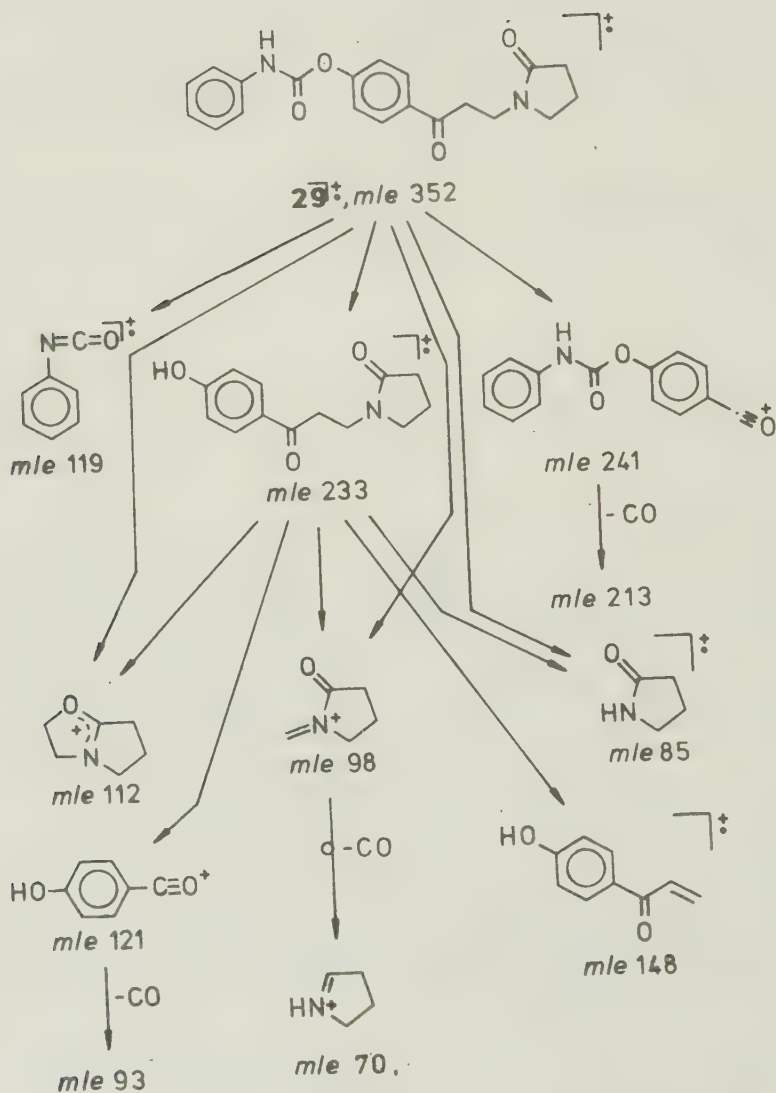
Die weitere Fragmentierung könnte auf drei Wegen erfolgen:

Unter Onium-Spaltung könnten sich die Ionen m/e 121 oder 112 (Basispeak) bilden.

Die Ionen m/e 98 und 70 resultieren aus dem charakteristischen Zerfall eines N-alkylierten Pyrrolidons.

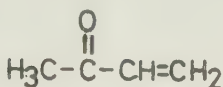
Die Ionen m/e 148 und 85 entstehen analog einer β -Eliminierung.

Massenspektrometrischer Abbau von 29

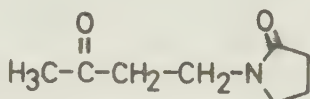


4. TRIPIVALOYLCYCLOHEXAN

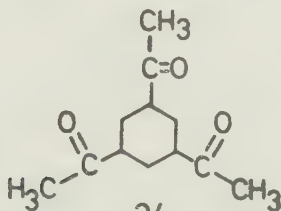
Im weiteren Verlauf sollte untersucht werden, ob auch aliphatische Vinylketone oder Vinylketon-Bildner erfolgreich in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt werden könnten.



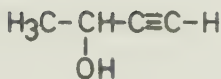
30



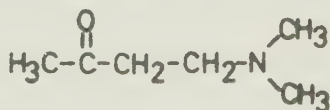
31



34



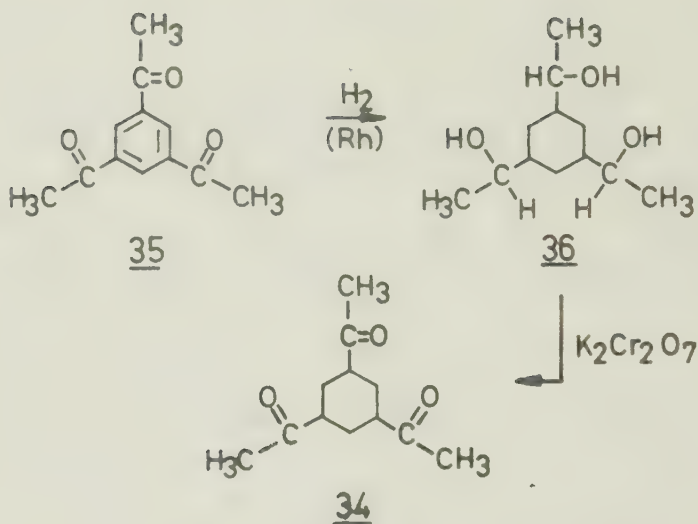
32



33

Es wurde versucht, 3-Buten-2-on (**30**), 1-(3'-Oxobutyl)-pyrrolidin-2-on (**31**), 3-Butin-2-ol (**32**) und 4-Dimethylaminobutan-2-on (**33**) nach der Standardmethode zu 1,3,5-Triacetylcyclohexan (**34**) zu cyclisieren.

Da alle diese Versuche fehlschlagen, planten wir die Synthese von **34** aus 1,3,5-Triacetylbenzol (**35**).

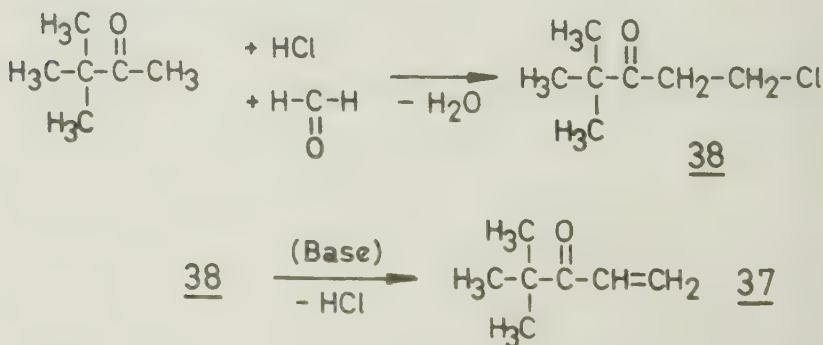


Zu diesem Zweck wurde **35** unter den Bedingungen von Breitner⁴⁰⁾ mit Rhodium-Kohle 5 % in Methanol hydriert. Aus dem erwarteten Hydrierungsprodukt **36** sollte **34** durch Dichromat-Oxidation hergestellt werden. Auch diese Versuche führten nicht zum Erfolg.

Daraufhin wählten wir 4,4-Dimethyl-1-penten-3-on (tert. Butylvinylketon, **37**) als Ausgangssubstanz für die Cyclisierung.

4.1. 4,4-Dimethyl-1-penten-3-on (**37**)

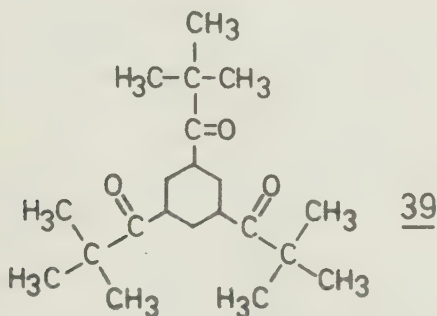
4.1.1. Darstellung und Cyclisierung von **37**



Die Synthese von **37** erfolgte in zwei Stufen:

Zuerst wurde nach Colonge⁴¹⁾ 1-Chlor-4,4-dimethylpentan-3-on (**38**) durch Chlormethylierung von Pinakolon mit Formaldehyd und Chlorwasserstoff dargestellt.

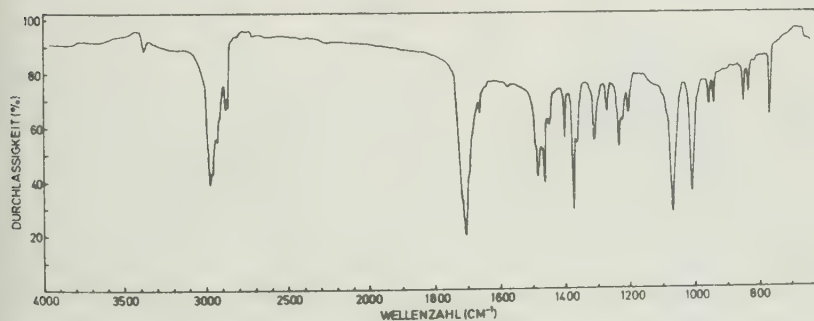
Colonge hatte **37** durch Pyrolyse von **38** bei 180° in Gegenwart von Diäthylanilin gewonnen. Wir benutzten die schonendere Eliminierungsmethode mit 1,6-Diazabicyclo-5-nonen (DBN) nach Eiter und Oediger⁴²⁾.



Die Cyclisierung von **37** nach der Standardmethode ergab 1,3,5-Tri-valoylcyclohexan (**39**) in 16 proz. Ausbeute.

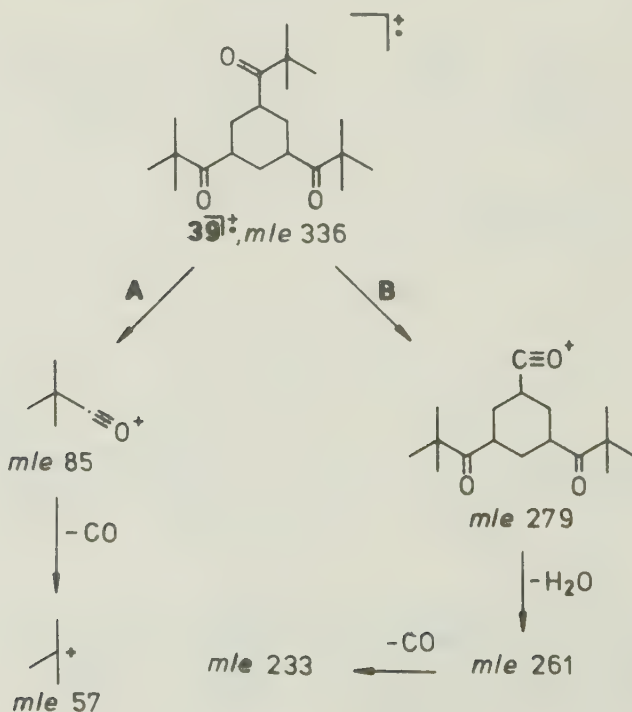
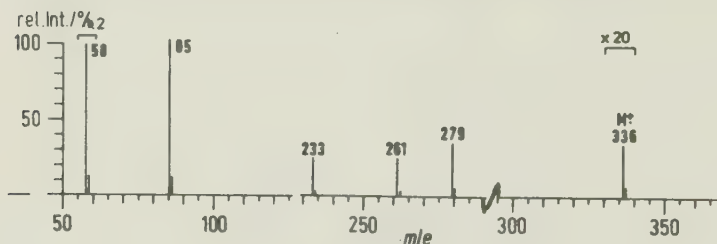
4.1.2. Spektroskopie von **39**

Infrarot-Spektrum (KBr) von **39**



Im Infrarot-Spektrum (KBr) von **39** sind Absorptionsbanden aliphatischer CH-Valenzschwingungen bei 2970, 2930 und 2870 cm^{-1} zu sehen. Die Carbonylbande des gesättigten Ketons liegt bei 1700 cm^{-1} . Die Absorption bei 1370 cm^{-1} kann den tert.-Butylgruppen zugeordnet werden.

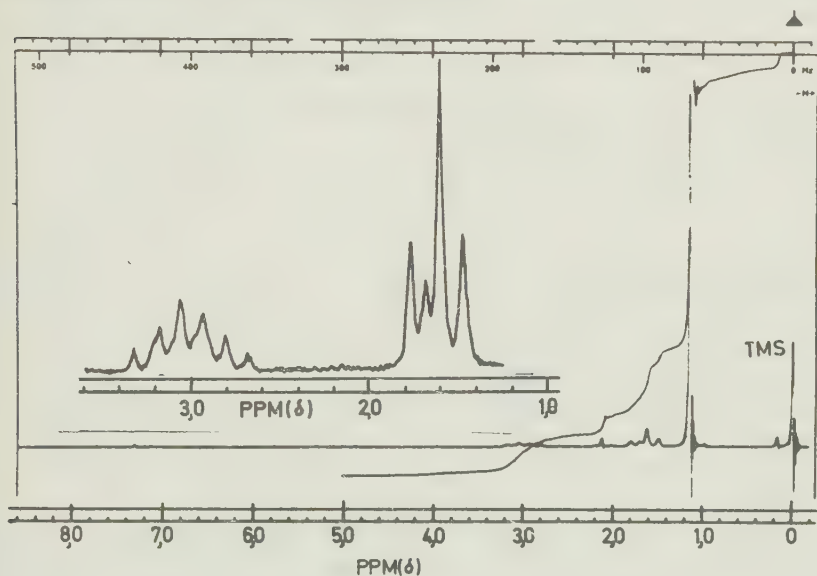
Massenspektrum und massenspektrometrischer Abbau von **39**



Beim massenspektrometrischen Abbau von **39** könnte unter Onium-Spaltung das Pivaloyl-Kation m/e 85 entstehen, das unter CO-Eliminierung ein tert.-Butyl-Radikalkation m/e 57 (Basispeak) bilden könnte (Zerfall A).

Die Abspaltung eines tert.-Butylradikals würde nach B zum Ion m/e 279 führen, das unter Wasser-Eliminierung m/e 261 und mit anschließender CO-Eliminierung das Ion m/e 233 ergeben könnte.

^1H -NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl_3) von **39**



Zwischen $\delta=3,3$ und $2,6$ ppm wird das Multiplett der drei Methinprotonen an C-1, C-3 und C-5 registriert. Es bildet den X-Teil eines A_2B_2X -Systems mit der Bandenbreite 35 Hz. Diese Tatsache macht die Annahme wahrscheinlich, daß die Protonen axial-ständig sind.

Bei $\delta=2,2-1,2$ ppm absorbiert das Multiplett der 3×2 Methylenprotonen an C-2, C-4 und C-6, der A_2B_2 -Teil des Systems.

Die 3×9 Protonen der tert.-Butylgruppen geben Anlaß zu dem scharfen Singulett bei $\delta=1,1$ ppm.

^1H -NMR-Spektrum (220 MHz, CDCl_3) von **39**

Die Protonen an C-1, C-3 und C-5 geben zu einem Signal bei $\delta=3,04$ ppm Anlaß, das sich nach den Regeln der 1. Ordnung als Triplett von Triplets erweist.

$$J_{1a,2a} = J_{1a,6a} = 11,5 \text{ Hz}$$

$$J_{1a,2e} = J_{1a,6e} = 3,7 \text{ Hz}$$

Lage und Aufspaltungsart sprechen dafür, daß diese Protonen axialständig sind bzw. die drei Pivaloylreste äquatorialständig sind. Die Verbindung hat also die cis,cis-Konfiguration (bezogen auf C-1).

Zwischen $\delta=1,8$ und $1,5$ ppm liegen die Resonanzsignale der Methylenprotonen an C-2, C-4 und C-6.

Bei $\delta=1,14$ ppm beobachtet man die CH_3 -Resonanz der tert.-Butylgruppen.

^{13}C -NMR-Spektren von **39**

Zunächst wurde ein 20 MHz-Spektrum mit Protonen-Breitbandentkopplung aufgenommen (Aufnahmezeit 4,9 Std.).

Der Shift-Wert für die Carbonyl-Kohlenstoffe beträgt $\delta=216,02$ ppm. Die Differenz von 5,6 ppm zum entsprechenden Wert des tert.-Butylmethylketons ($\delta=210,40$ ppm) entspricht wegen der zweifachen zusätzlichen Alkylierung den Erwartungen⁴³⁾.

Die für den quartären Kohlenstoff der tert.-Butylgruppen mit $\delta=44,77$ und die primären C-Atome mit 25,97 ppm ermittelten Werte stehen in befriedigender Übereinstimmung mit denen unserer Vergleichsverbindung (43,40 bzw. 26,30).

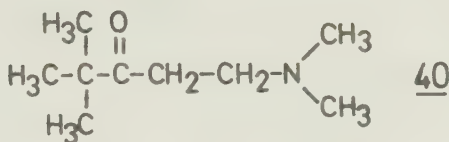
Die Signallage der Methinkohlenstoffe C-1, C-3 und C-5 ($\delta=43,07$ ppm) und der Methylenkohlenstoffe C-2, C-4 und C-6 ($\delta=32,19$ ppm) liegt im Bereich der bei den anderen Triacylcyclohexanen gemessenen Daten.

Von **39** wurde zusätzlich ein ^1H -gekoppeltes ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen (25 MHz, Aufnahmezeit 20 Std.).

Die ^1H - ^{13}C -Kopplungskonstanten wurden wie folgt ermittelt:

$^1\text{J}_{\text{H}-^{13}\text{C}}$ der Methinkohlenstoffe 127,2 Hz
 der Methylenkohlenstoffe 132 Hz
 der Methylgruppen 127,2 Hz.

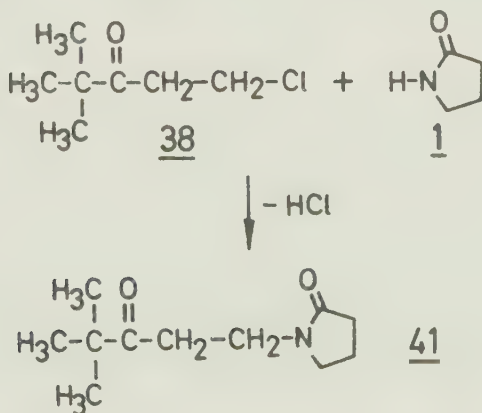
4.2. 1-Dimethylamino-4,4-dimethylpentan-3-on (40)



40 wurde nach Kost und Ershov⁴⁴⁾ durch Mannich-Reaktion dargestellt.

Die Cyclisierung nach der Standardmethode ergab **39** in 31 proz. Ausbeute.

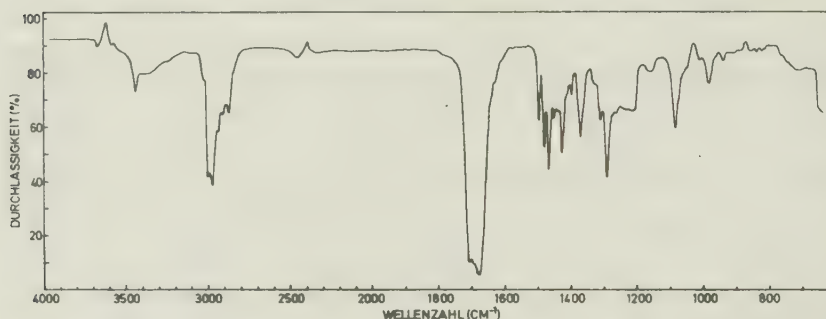
4.3. 1-(4,4-Dimethyl-3-oxopentyl)-pyrrolidin-2-on (41)



41 wurde in Analogie zu Möhrle und Engelsing⁴⁵⁾ durch nucleophile Substitution aus **38** und Pyrrolidin-2-on (**1**) dargestellt.

Die Cyclisierung wurde nach der Standardmethode, aber ohne Zusatz von Pyrrolidon durchgeführt und ergab **39** in 10 proz. Ausbeute.

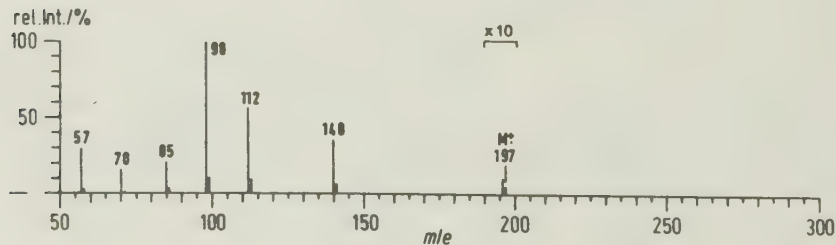
Infrarot-Spektrum (CHCl₃) von **41**



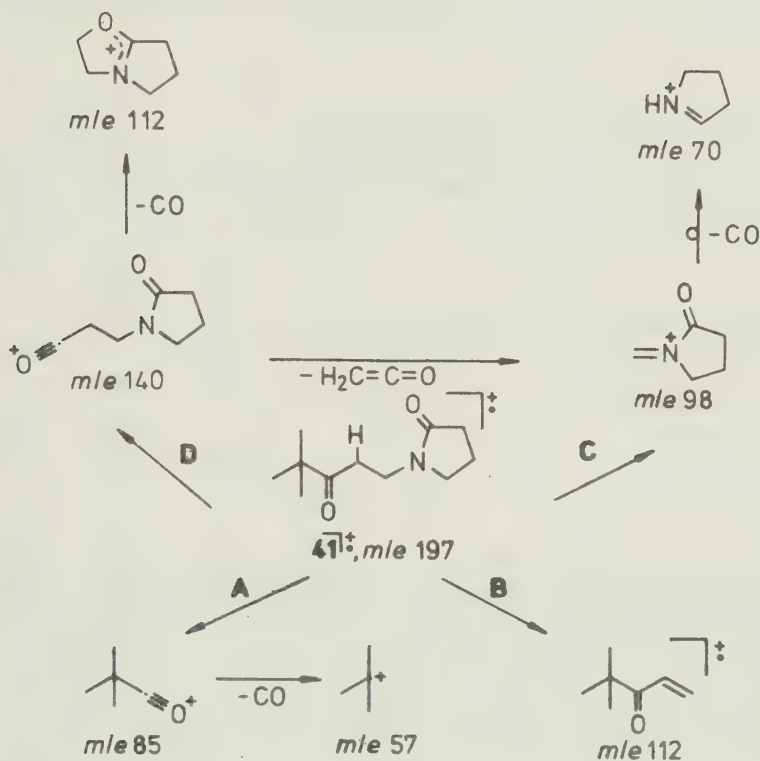
Zwischen 3005 und 2870 cm^{-1} sind die Banden der aliphatischen CH-Valenzschwingungen zu beobachten.

Die Doppelbande bei 1705/1680 cm^{-1} ist den Absorptionen des gesättigten Ketons und des 5-Ring-Lactams zuzuordnen, während die CH-Deformationsschwingung der tert. Butylgruppe bei 1370 cm^{-1} registriert wird.

Massenspektrum von **41**



Massenspektrometrischer Abbau von 41



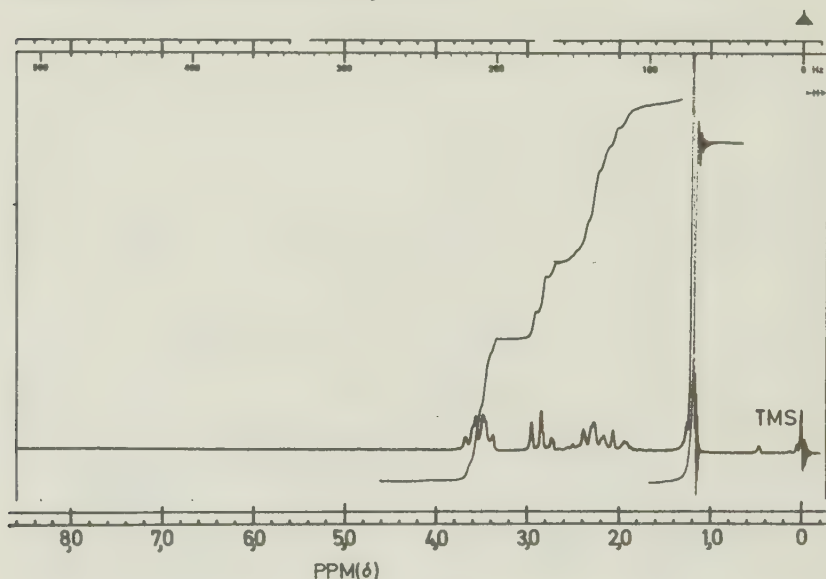
Nach A könnte durch Onium-Spaltung das Fragment m/e 85 entstehen (Übergangssignal 63,67), das durch CO-Eliminierung zum tert. Butyl-Radikalkation abgebaut werden könnte.

Zerfall B verliefte nach Art einer β-Eliminierung, indem durch Abspaltung von Pyrrolidon m/e 112 entstünde.

Fragmentierung C wäre der bei N-alkylierten Pyrrolidonen übliche Weg³⁴⁾. Nach Bildung des Primärfragments m/e 98 (Basispeak) würde unter CO-Verlust das Ion m/e 70 entstehen.

Onium-Spaltung nach D würde das Ion m/e 140 ergeben. Dieses könnte entweder durch Decarbonylierung das Ion m/e 112 bilden (cyclische Struktur nach³⁵⁾) oder durch Ketenabsplattung in m/e 98 übergehen (Übergangssignal 68,60).

^1H -NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl_3) von 41



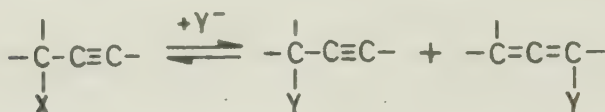
Bei tiefstem Feld $\delta=3,7-3,3$ ppm absorbieren die vier Protonen an C-5 und C-1', die dem Lactam-Stickstoff benachbart sind. Das Triplet bei $\delta=3,0-2,7$ ppm kann den beiden neben der Carbonylgruppe an C-2' gelegenen Protonen zugeordnet werden. Die vier Protonen an C-3 und C-4 des Pyrrolidons treten bei $\delta=2,5-1,8$ ppm als Multipllett in Resonanz. Die neun Protonen der tert. Butylgruppe geben ein scharfes Singulett bei $\delta=1,2$ ppm als Resonanzsignal.

5.2. Reaktionsablauf

Je nach verwendetem Substrat sollte die Cyclisierungsreaktion in mehreren Teilschritten A-E ablaufen:

5.2.1. Propargylumlagerung (A)

Eine allgemein bekannte Reaktion von Acetylderivaten ist die Propargylumlagerung (Acetylen-Allen-Umlagerung)⁵⁰⁾:

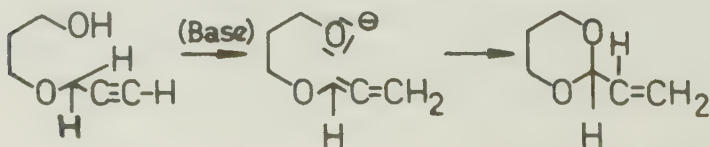


Ist X und Y jeweils ein Proton und die Reaktion sauer katalysiert, wird sie "Meyer-Schuster-Umlagerung" genannt⁵¹⁾.

In Gegenwart von Basen findet nach Untersuchungen von Cram und Mitarbeitern intramolekularer 1,3-Proton-Transfer statt⁵²⁾⁵³⁾⁵⁴⁾:



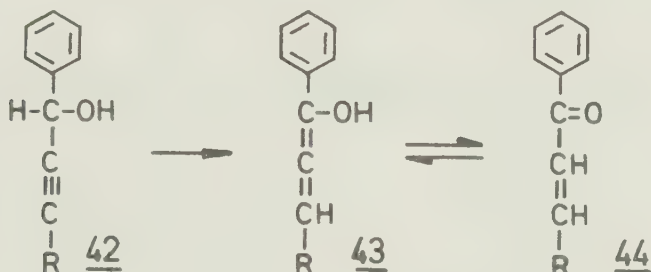
Bottini und Mitarbeiter synthetisierten aus Acetylderivaten in Natriumhydroxid/Dimethylsulfoxid verschiedene Heterocyklen und erklärten den Reaktionsverlauf mit intermediär aufgetretenen Propargylumlagerungen⁵⁵⁾:



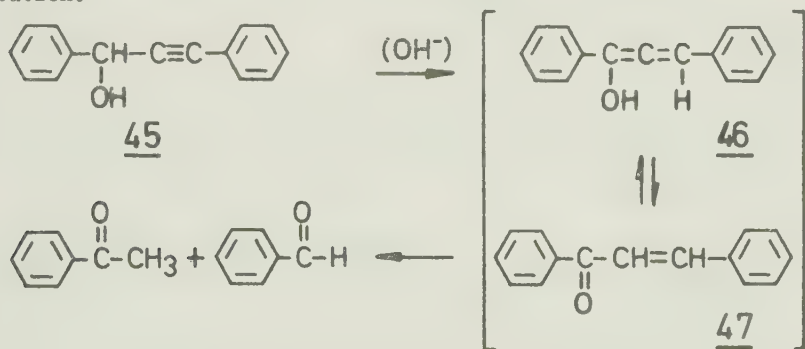
5.2.2. Vinylketon-Bildung (B)

1-Phenyl-2-propin-1-ol (**42**), das wir als Substrat in der Cyclisierungsreaktion verwendet haben, ist ein sekundäres aromatisches Äthynylcarbinol **42**.

Bei diesen Verbindungen sollte die Propargylumlagerung zum Hydroxyallen **43** führen, das in einem tautomeren Gleichgewicht das Phenylvinylketon **44** bilden könnte:



In der Literatur finden sich einige Berichte, die diese Hypothesen stützen.

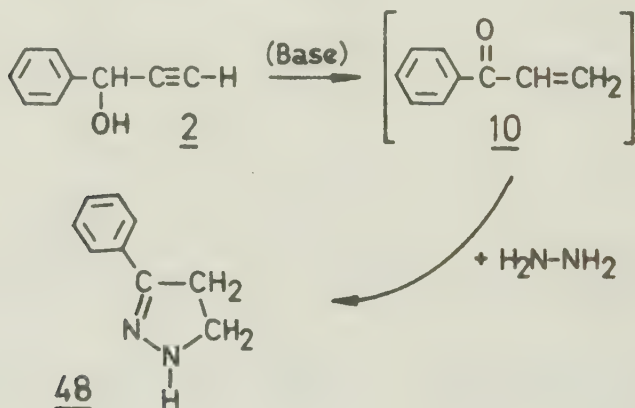


Lappin⁵⁶⁾ erhielt beim halbstündigen Kochen von 1,3-Diphenyl-2-propin-1-ol (**45**) in wässrig-äthanolischer Kalilauge Benzaldehyd und Acetophenon und versuchte das wie folgt zu erklären:

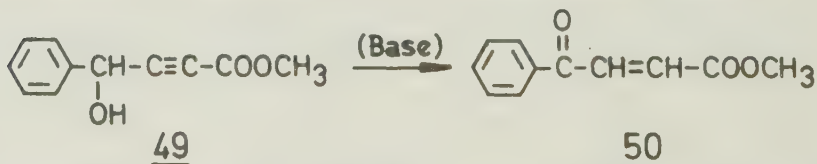
Zunächst entsteht durch Propargylumlagerung das Hydroxyallen **46**. Nach Isomerisierung zum Vinylketon **47** erfolgt dann Retro-Aldol-Reaktion unter Bildung der Endprodukte.

Braude isolierte bei der Reaktion von 1-Phenyl-2-propin-1-ol (**2**) mit Hydrazin und nicht näher beschriebener Base 3-Phenyl-2-pyrazolin (**48**).

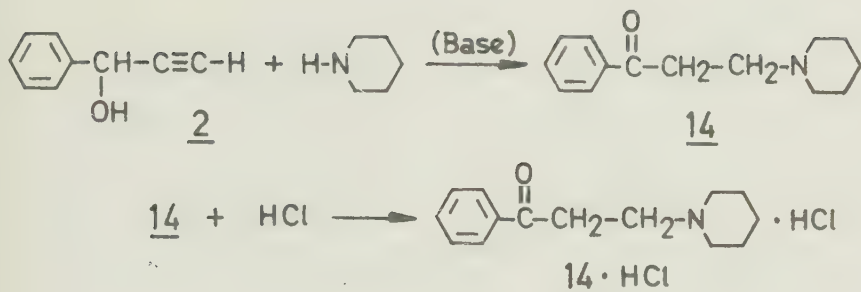
Er versuchte das durch die Annahme zu erklären, daß intermediär Phenylvinylketon (**10**) entstanden sei⁵⁷⁾:



Nineham und Raphael⁵⁸⁾ erhielten aus 4-Hydroxy-4-phenyltetrolsäuremethylester (**49**) das entsprechende Phenylvinylketon-Derivat **50**, indem sie **49** über Nacht mit Triäthylamin stehen ließen:



Eigene Untersuchungen bestätigten die Annahme, daß **2** als "maskiertes" Phenylvinylketon verwendet werden kann.



2 und Piperidin wurden unter verschiedenen Bedingungen zu 3-Piperidino-1-phenylpropan-1-on (14) umgesetzt, aus welchem durch Ansäuern mit äth.HCl das Hydrochlorid 14·HCl hergestellt wurde.

Dieses erwies sich durch Vergleich der IR-Spektren als identisch mit der nach Mannich und Lammering⁵⁹⁾ durch Mannich-Reaktion dargestellten Vergleichssubstanz.

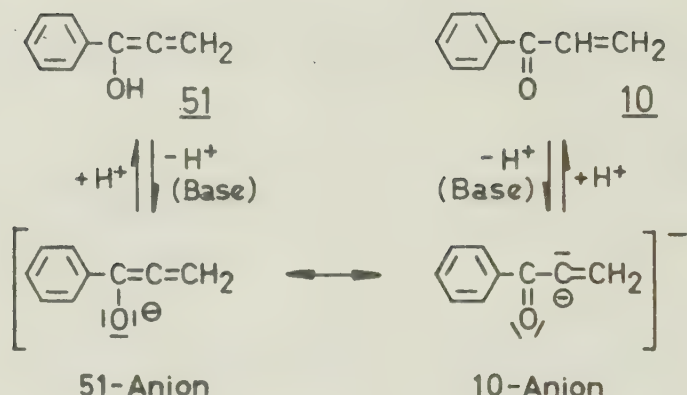
Die Mischschmelzpunkte zeigten keine Depression.

Die Umsetzung gelang in den Basensystemen Kaliumhydroxid/Äthanol, Kalium-tert.butylat/Toluol, Kalium-tert.butylat/tert.Butanol und Natriumhydrid/Toluol jeweils durch 24 stdg.Rühren bei Raumtemperatur.

Keine Reaktion, auch bei Erwärmen des Reaktionsansatzes, fand in Natriumhydrid/Dimethylsulfoxid und in Äthanol ohne Base statt (prakt. Teil 2.3.).

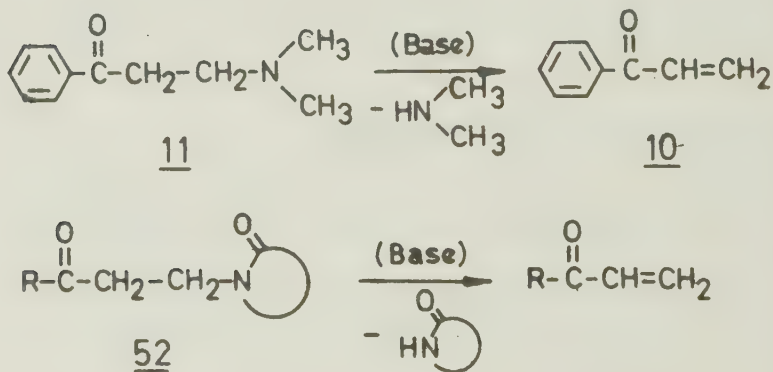
Hydroxyallen-Vinylketon-Tautomerie

Die Vinylketon-Bildung bei dem von uns verwendeten Phenyläthylcarbinol 2 könnte also nach folgendem Mechanismus verlaufen:



Das bei der Propargylumlagerung gebildete Hydroxyallen **51** könnte im basischen Cyclisierungsansatz unter Abgabe eines Protons das Enolat-Anion (**51**-Anion) bilden, das in Mesomerie zu dem Anion des Vinylketons (**10**-Anion) steht. Durch Aufnahme eines Protons würde daraus das Phenylvinylketon (**10**) entstehen.

Mannichbasen und N-(3-Oxopropyl)-lactame als Vinylketonbildner

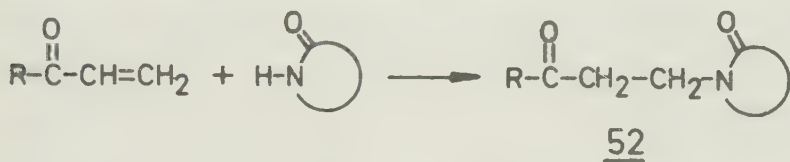


Die Verwendung von Mannichbasen, z.B. **11** als "maskierten Vinylketonen" bei Michael-Additionen ist als Standardmethode unter dem Namen Robinson-Mannich-Reaktion bekannt⁶⁰⁾.

Die dabei intermediär auftretenden Hofmann-Eliminierungen sollten auch im Cyclisierungsansatz leicht erfolgen.

Auch die Bildung der Vinylketone aus den entsprechenden N-(3-Oxopropyl)-lactamen **52** erscheint plausibel, denn im Basensystem Natriumhydrid/Dimethylsulfoxid verlaufen Eliminierungen auch mit schlechten Abgangsgruppen günstig.

5.2.3. Bildung der N-(3-Oxopropyl)-lactame (C)



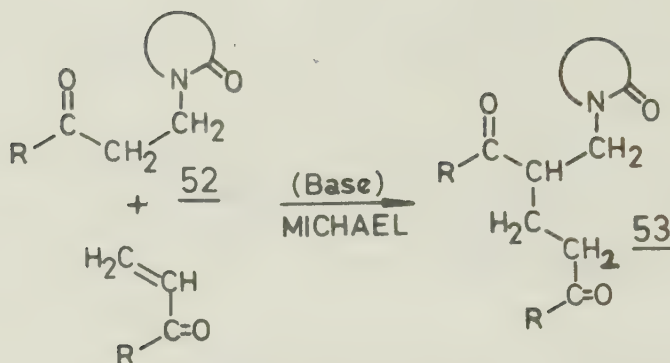
Bei Abwesenheit von Lactamen wurde kein Cyclisierungsprodukt erhalten. Das macht die Annahme lactamhaltiger Zwischenprodukte wahrscheinlich.

Ihre Bildung sollte unter nucleophiler Addition des Lactams an das Vinylketon erfolgen. Dabei würden N-(3-Oxopropyl)-lactame **52** entstehen.

5.2.4. Michael-Addition (D)

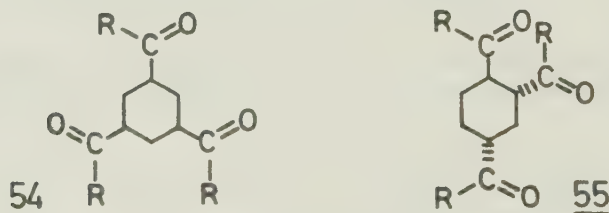
Die Michael-Addition an das Vinylketon mit **52** als CH-acider Komponente würde zum "Quasi-Dimeren" **53** führen.

Beim Cyclisierungsversuch von 3-Dimethylamino-1-(4-hydroxyphenyl)-propan-1-on (**25**) war eine derartige Verbindung **28** als Endprodukt isoliert worden (**53**, R = 4-Hydroxyphenyl, entspr. **28**).



Es liegt auch nahe, die Tatsache, daß beim Erhitzen von **28** mit Phenylisocyanat in Dioxan Retro-Michael-Addition auftritt und ein Derivat von **52** entsteht, als Hinweis für seine Bildung nach D zu interpretieren.

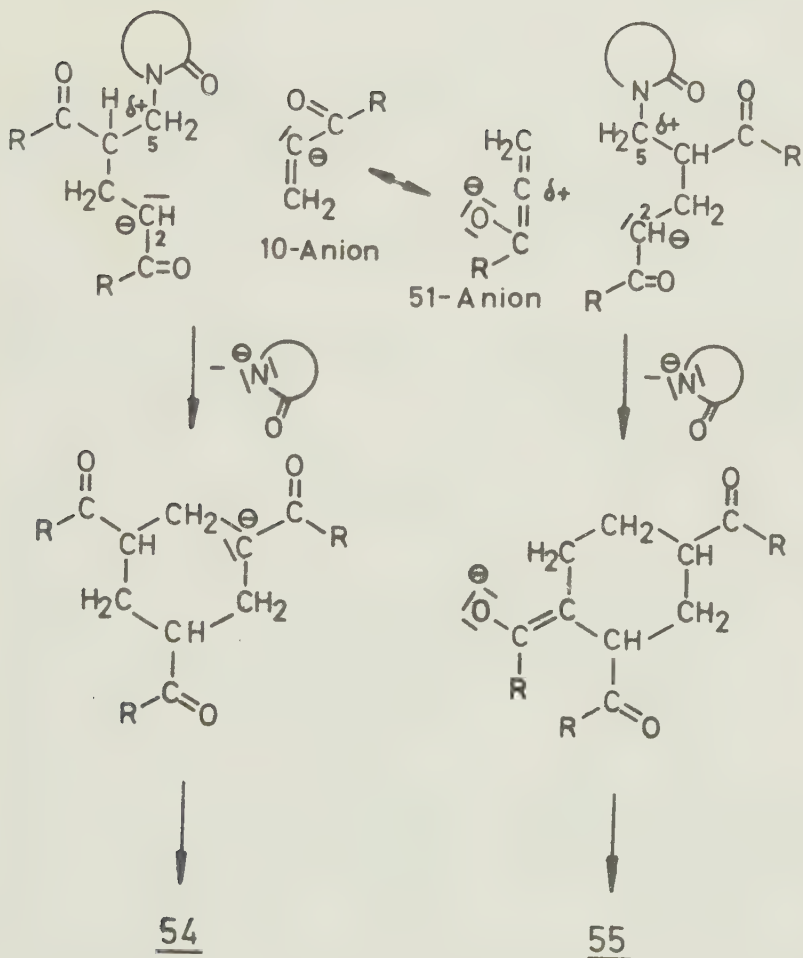
5.2.5. Cyclisierung (E)



Beim Einsatz der Phenyl- und 4-Methoxyphenyl-Derivate in die Cyclisierung bilden sich die isomeren 1,3,5- und 1,2,4-Triacylcyclohexane **54** und **55** zu etwa gleichen Teilen.

Wie aus der DC-Kontrolle des Ansatzes ersichtlich ist, scheinen sie sich auch gleich schnell zu bilden.

Im Zwischenprodukt **53** ist die Ladungsverteilung festgelegt. Im basischen Cyclisierungsmilieu könnte es als eine Art 1,4-Dipol vorliegen, mit einem nucleophilen Zentrum an C-2 (Carbanion) und einer positiven Partialladung an C-5 (Einfluß der Abgangsgruppe).

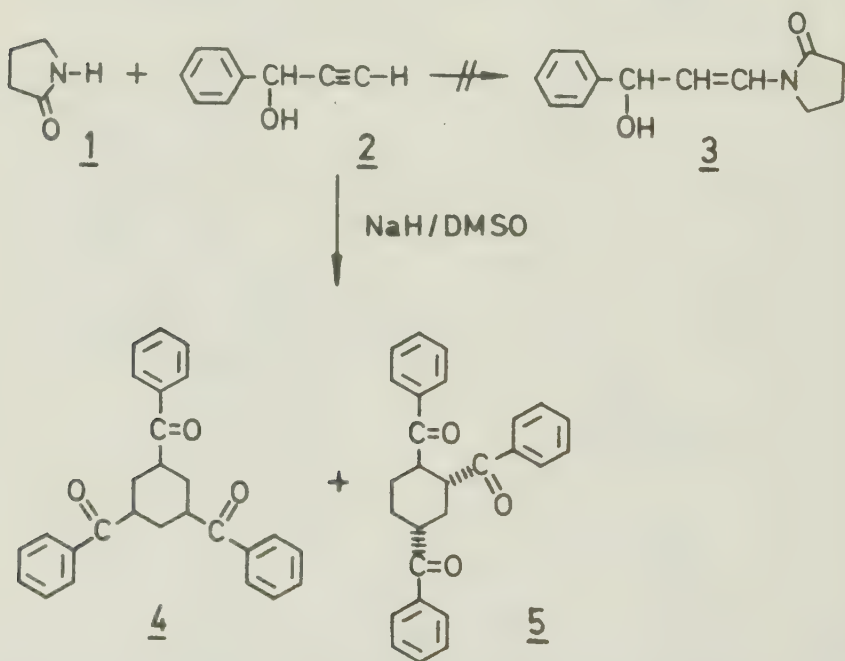


Eine Erklärung für das Entstehen zweier Cyclisierungsprodukte **54** und **55** könnte die Mesomerie, dargestellt durch die Grenzformen des Enolat-Anions des Hydroxyallens (**51**-Anion) und des Vinylketon-Anions (**10**-Anion) bieten. In der ersten Grenzstruktur trägt das zentrale C-Atom eine positive Partialladung, in der zweiten ist es Träger der negativen Ladung. Eine derartige Annahme könnte das ambidente Verhalten des Vinylketons befriedigend deuten.

6. ZUSAMMENFASSUNG

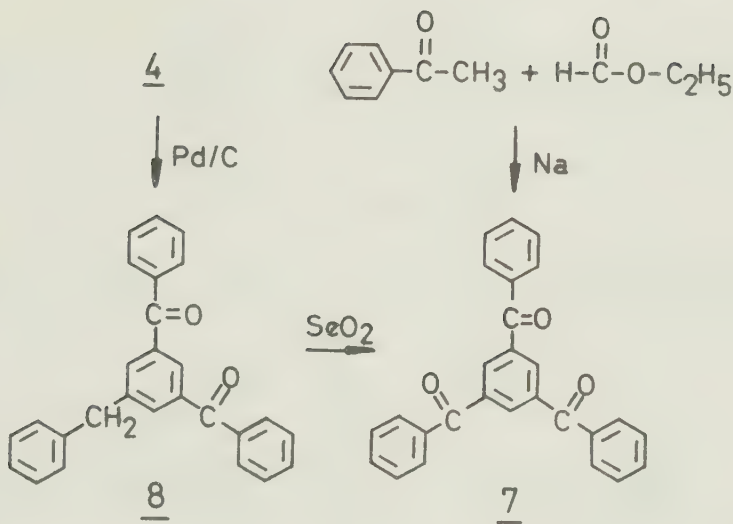
Die Umsetzung von Pyrrolidin-2-on (**1**) mit 1-Phenyl-2-propin-1-ol (**2**) in Dimethylsulfoxid bei Gegenwart von Natriumhydrid ergibt nicht das erwartete Hydroxy-Enlactam **3**, sondern führt zu der neuen Klasse der Triacylcyclohexane.

Nach säulenchromatographischer Trennung werden die stellungsisomeren Verbindungen **4** und **5** erhalten.



Die Strukturaufklärung erfolgt - nach Kenntnis der Elementarzusammensetzung - instrumentalanalytisch.

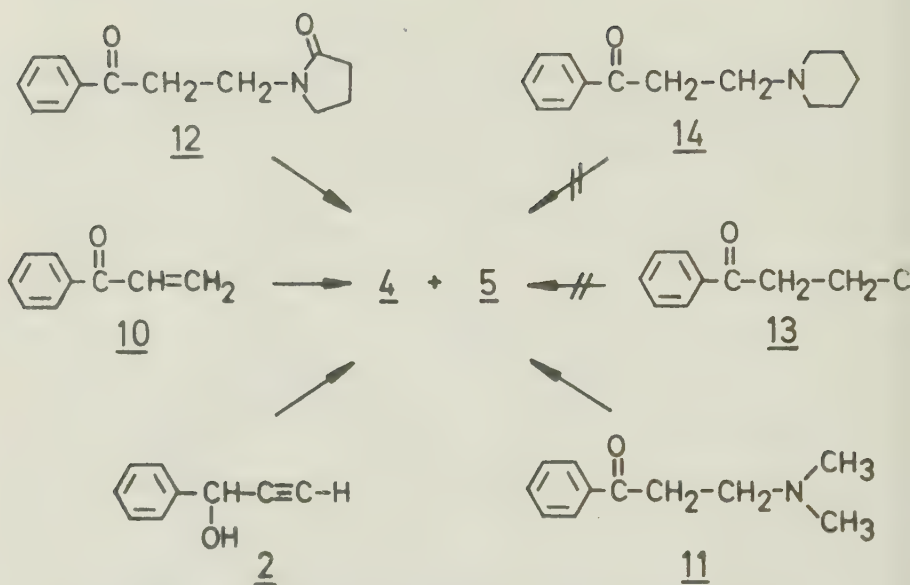
Die Konformationsanalyse durch NMR-Spektroskopie ergibt in beiden Fällen die all-äquatoriale Anordnung der Substituenten, sodaß **4** ein cis,cis-, **5** dagegen ein trans,trans-Derivat darstellt.



Für **4** gelingt auch der chemische Beweis durch Palladiumkohle-Dehydrierung zu **5** und anschließende Oxidation mit Selendioxyd zu **7**, das durch unabhängige Synthese dargestellt werden kann.

Indirekt wird die Konstitution von **4** und **5** auch durch die Synthese aus Phenylvinylketon erhärtet.

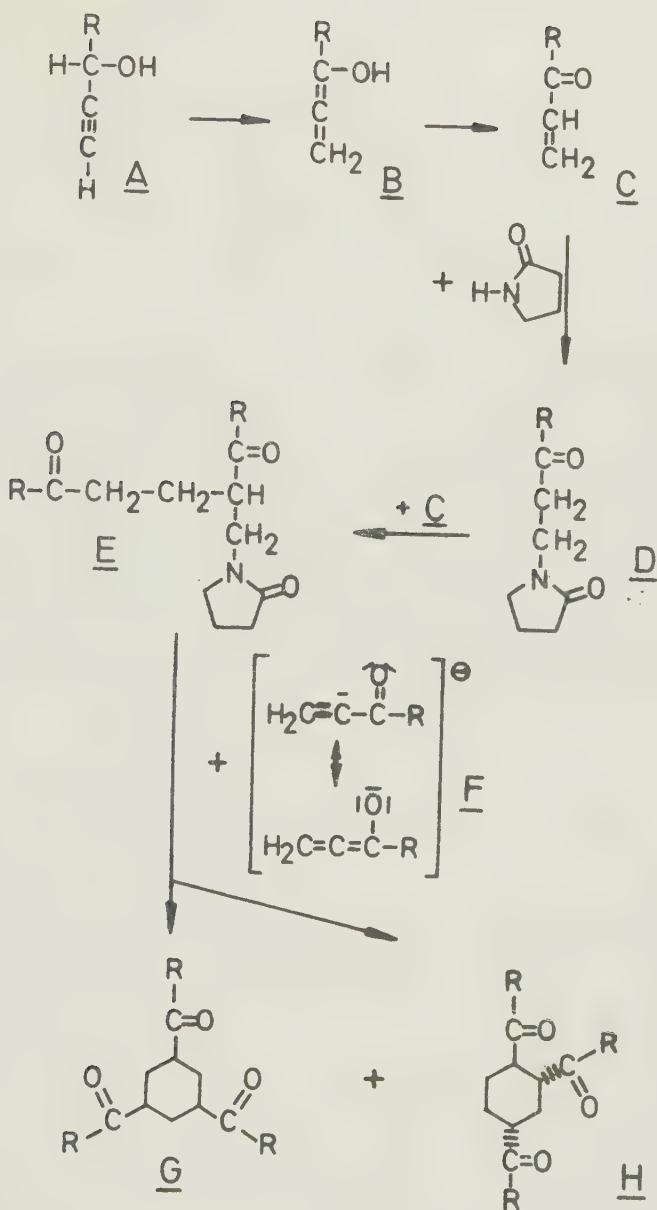
Umfangreiche Versuche unter Veränderung der Reaktionsparameter - Wechsel des Lösungsmittels, Änderung der Konzentration von Natriumhydrid, Wechsel der Base, Ersatz von **1** durch andere Lactame, Amide oder Amine - zeigen, daß die ursprünglichen Bedingungen bereits optimal sind.

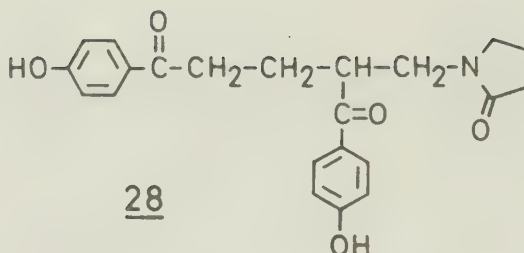


Im Vergleich zu den Acetylenalkoholen vom Typ **2** sind "Dimethyl-amino-Mannichbasen" **11** und Ketopyrrolidin-2-one **12** als "maskierte Vinylketone" leichter zugänglich. Die Reaktion gelingt nicht mit der "Piperidino-Mannichbase" **14** und dem 2-Chlorketon **13**. Hierdurch kann die Anwendungsbreite der Reaktion vorläufig abgesteckt werden.

Grundsätzlich lassen sich auch substituierte Phenylvinylketone verwenden, z.B. die 4'-Methoxy- und 4'-Chlor-Verbindung; andererseits ist der Phenylrest keine ausschließende Voraussetzung, wie am Beispiel des tert. Butylderivats gezeigt wird.

Ob bei der Umsetzung nur das 1,3,5- oder auch das 1,2,4-Derivat entsteht, hängt vermutlich von sterischen und elektronischen Faktoren ab.





Das Reaktionsprodukt **28**, erhalten aus der Umsetzung der 4'-Hydroxyphenyl-Mannichbase, gibt einen entscheidenden Hinweis auf den Mechanismus, der wie folgt formuliert wird:

In einer Propargylumlagerung kann aus dem Acetylenalkohol A über das Hydroxyallen B das Vinylketon C entstehen, das unter nucleophiler Addition mit Pyrrolidin-2-on zum Ketolactam D reagiert. Dieses und ein zweites Mol Vinylketon ergeben in einer Michael-Addition das "Quasi-Dimere" E, welches mit dem mesomeren Anion des Vinylketons F zu einem 1,3,5- oder 1,2,4-Triacylcyclohexan G bzw. H cyclisiert.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. ALLGEMEINE ANGABEN

Dünnschichtchromatographie: Grundausrüstung der Fa.Desaga,
Heidelberg,Plattengröße 20 x 20,
mit Kieselgel F 254 beschichtete Glasplatten der Fa.Merck

Fließmittel (V:V): 1 = Benzol-Aceton 80:20
2 = Cyclohexan-Essigester 50:50
3 = Chloroform-Methanol 90:10

Detektion: UV-Löschung (254 nm) oder Anfärbung mit Joddämpfen

Schmelzpunkte: Linström-Gerät,nicht korrigiert (in °C)

Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium I.Beetz,
Kronach,und Institut für Pharmazie
der FU Berlin

Massenspektren: Varian-Gerät CH 7

Infrarot-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 und
421,Öle wurden in Chloroform,Feststoffe
als KBr-Preßling vermessen

¹H-NMR-Spektren: Varian-Geräte A 60,T 60 und HR-SC 220,Tetra-
methylsilan als innerer Standard,Angaben in
der δ -Skala (ppm)

¹³C-NMR-Spektren: Varian XL-100/15 bzw. C-FT 20,Tetramethyl-
silan als innerer Standard,Angaben in der
 δ -Skala (ppm)

Für die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren (220 MHz) und der ¹³C-NMR-
Spektren sowie für die Hilfe bei der Interpretation danke ich
sehr herzlich Herrn Dr.D.Wendisch,Bayer AG.

2. TRIBENZOYLCYCLOHEXAN

2.1. Cyclisierungsversuche

2.1.1. 1-Phenyl-2-propin-1-ol (2)

In Analogie zu Möhrle und Kilian¹⁾ wurden 5 g (0,06 Mol) Pyrrolidin-2-on (1) mit 0,6 g (13 mMol) einer 50proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl und 10 ml trockenem Dimethylsulfoxid (DMSO)⁶¹⁾ versetzt. Die Mischung wurde bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung im Ölbad von 90° magnetisch gerührt. Dann wurden 7,9 g (0,06 Mol) 2, in 10 ml DMSO gelöst, dazugetropft und 2 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß bei 90° gerührt.

Nach dem Erkalten wurde in 500 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit etwa 2 Ltr. Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Methylenchlorid i. Vak. abgezogen.

In dem verbliebenen zähen Öl ließen sich auf dem Dünnschichtchromatogramm im Fließmittel 1 zwei Substanzen trennen, die ungefähr im gleichen Verhältnis entstanden schienen.

Bei der Kristallisation mit Methylenchlorid/Äther erhielt man 1,85 g eines kristallinen Substanzgemischs, in dem sich die Verbindung mit dem kleineren Rf-Wert angereichert hatte. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol wurde 1,3,5-Tribenzoylcyclohexan (4) dc-rein in Form weißer Kristallnadeln erhalten.

Schmp. 174° (Äthanol)

Ausbeute (Isomerengemisch): 1,85 g (23,3% d.Th.)

$C_{27}H_{24}O_3$ (396,5) Gef.(massenspektrometr.) 396

Ber. C 81,79 H 6,10

Gef. C 81,76 H 6,16

IR-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 3050(Ar-H Val.), 2940, 2920(Al-H Val.),
1680(Arylketon), 1600, 1580, 1500(Aromat)

Massenspektrum: 396(0,5), 291(12), 105(100), 77(32) m/e(%)

1H -NMR-Spektrum($CDCl_3$): δ =8,1-7,6ppm(m, 6H, arom.H)
=7,7-7,4ppm(m, 9H, arom.H)
=4,0-3,3ppm(m, 3H, -CH-)
=2,5-1,5ppm(m, 6H, -CH₂-)

Als Derivat wurde ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon hergestellt.
Die bei der Umsetzung sofort ausgefallenen orangefarbenen
Kristalle wurden einmal aus Acetonitril und zweimal aus Aceton-
Wasser umkristallisiert und erwiesen sich als Mono-Derivat **8**.

Schmp. 246° (Aceton/Wasser)

$C_{33}H_{28}N_4O_6$ (576,6) Gef.(massenspektrometr.) 576

Ber. C 68,74 H 4,89 N 9,72

Gef. C 68,90 H 5,26 N 9,51

IR-Spektrum(KBr, cm^{-1}): 3300(NH Val.), 3105-3010(Ar-H),
2925(Al-H Val.), 1680(Arylketon),
1620(C=N konj.), 1590, 1520(Aromat), 1540, 1335(Ar-NO₂)

Massenspektrum: 576(1), 233(13), 232(13), 105(100), 77(22) m/e(%)

1H -NMR-Spektrum($CDCl_3$): δ =11,0ppm(s, 1H, NH)
=9,1ppm(m, 1H, an C-3 Dinitroaromat)
=8,5-7,2ppm(m, 17H, arom.H)
=4,0-2,7ppm(m, 6H, -CH-)
=2,5-1,5ppm(m, 6H, -CH₂-)

Beim Stehenlassen der Mutterlauge schied sich im Verlauf einiger Wochen ein bräunliches Kristallgemisch von **4** und **5** ab, das säulenchromatographisch getrennt wurde.

1 g Isomerengemisch, Säulenlänge 1,5 m, Durchmesser 3 cm, Sorptionsmittel Kieselgel 60 "Merck" (Korngröße 0,063-0,2 mm), Elutionsmittel Benzol-Aceton 95:5.

Nach dem Eindampfen der Reinfractionen und Behandeln mit Äther wurden die dabei erhaltenen weißen Kristallschuppen von 1,2,4-Tribenzoylcyclohexan (**5**) aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp. 118° (Äthanol)

$C_{27}H_{24}O_3$ (396,5) Gef. (massenspektrometr.) 396
Ber. C 81,79 H 6,10
Gef. C 81,92 H 6,18

IR-Spektrum (KBr, cm^{-1}): 3040 (Ar-H Val.), 2960-2850 (Al-H Val.),
1680 (Arylketon), 1590, 1570, 1505, 1490
(Aromat)

Massenspektrum: 396(38), 378(32), 291(10), 273(64), 105(100),
77(26), 69(15) m/e (%)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ =8,1-7,8 ppm (m, 6H, arom. H an C-2'/C-6')
=7,6-7,2 ppm (m, 9H, arom. H an
C-3'/C-4'/C-5')
=4,2-3,6 ppm (m, 3H, -CH-)
=2,6-1,2 ppm (m, 6H, -CH₂-)

2.1.2. Variationen der Cyclisierungsreaktion

Veränderung gegenüber der Standardmethode	DC-Nachweis von 4 und 5	Ausbeute (%)
Reaktionszeit 8 Std.	positiv	10
Temperatur 0°	positiv	--
Temperatur 20°	positiv	3
Temperatur 200°	positiv	2
andere Aufarbeitung	positiv	unter 20
ohne Natriumhydrid	negativ	--
äquimolare Natrium- hydridmenge	positiv	--
Toluol statt DMSO	positiv	--
ohne Pyrrolidin-2-on (1)	positiv	--
Piperidin statt 1	positiv	--
Pyridin statt 1	positiv	--
N-Methylacetamid statt 1	positiv	--
N-Methylpyrrolidon statt 1	positiv	--
Phthalimid statt 1	positiv	--
Pyridin-2-on statt 1	positiv	1,2
Piperidin-2-on statt 1	positiv	4,4
ε-Caprolactam statt 1	positiv	12,6

2.1.3. Natriumamid als Base

Nach Organikum-Vorschrift wurde bei -40° zu einer Lösung von 2,3 g (0,1 Mol) Natrium in 80 ml fl. Ammoniak eine Lösung von 13,2 g (0,1 Mol) **2** und 8,5 g (0,1 Mol) **1** in 15 ml abs. Äther dazugetropft.

Nach dem Entfernen der Kühlung wurde noch 2 Std. gerührt.

Nach Verdampfen des Ammoniaks wurde hydrolysiert, angesäuert und mit Chloroform ausgezogen.

Nach dem Trocknen und Eindampfen der organischen Phase verblieb ein dunkles Öl, in dem dünn-schichtchromatographisch kein Cyclisierungsprodukt nachgewiesen werden konnte und das nicht weiter untersucht wurde.

2.1.4. 1-Phenyl-2-propen-1-on (**10**)

10 wurde zuerst nach Mannich und Heilner⁶²⁾ durch Wasserdampfdestillation von 3-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-on (**11**)-Hydrochlorid dargestellt. Mit dem auf diese Art hergestellten Phenylvinylketon gelang die Cyclisierung nicht.

Deshalb wurde nach Young und Roberts⁶³⁾ verfahren, die **10** durch trockene Pyrolyse des Hydrochlorids von **11** im Ölbad von 170° hergestellt hatten.

Die Cyclisierung nach der Standardmethode ergab das Isomeren-gemisch von **4** und **5** in 32 proz. Ausbeute, aus dem **4** durch dreimaliges Umkristallisieren aus Äthanol rein erhalten wurde.

2.1.5. 1-(3'-Oxo-3'-phenylpropyl)-pyrrolidin-2-on (**12**)

Das wie bei 2.1.8. hergestellte 3-Chlor-3-phenylpropan-1-on (**13**) wurde nach Möhrle und Engelsing⁴⁵⁾ mit **1** zu **12** umgesetzt.

Die Cyclisierung wurde ohne **1**, ansonsten nach der Standardmethode durchgeführt.

6,5 g (0,029 Mol) **12** ergaben 1,2 g (31,3 %) Isomerengemisch von **4** und **5**, aus dem **4** durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äthanol rein erhalten wurde.

2.1.6. 3-Dimethylamino-1-phenylpropan-1-on (**11**)

Das Hydrochlorid von **11** wurde nach Mannich und Heilner⁶²⁾ aus Acetophenon, Paraformaldehyd und Dimethylammoniumchlorid dargestellt.

Die Base erhält man durch Ausschütteln der ammoniakalischen Lösung mit Chloroform. Sie zersetzt sich beim Destillieren und mußte deshalb ohne weitere Reinigung verwendet werden.

Bei der Cyclisierung ohne **1** konnte in geringer Menge entstandenes Cyclisierungsprodukt nur dc-analytisch nachgewiesen werden.

Mit **1** wurde das Isomerengemisch in 15 proz. Ausbeute erhalten, aus welchem **4** in üblicher Weise isoliert wurde.

2.1.7. 3-Piperidino-1-phenylpropan-1-on (**14**)

Die Darstellung der Base **14** erfolgte nach Mannich und Lammering⁵⁹⁾ aus Acetophenon, Paraformaldehyd und Piperidin.

In dem Ansatz der Cyclisierungsreaktion, die nach der Standardmethode durchgeführt wurde, konnte auch dc-analytisch kein **4** und **5** nachgewiesen werden.

2.1.8. 3-Chlor-1-phenylpropan-1-on (13)

13 wurde nach Searles, Pollart und Lutz⁶⁴⁾ aus 3-Chlorpropionylchlorid, Benzol und Aluminiumchlorid dargestellt.

Sowohl bei der Cyclisierung unter Standardbedingungen als auch bei Verwendung äquimolarer Natriumhydridmengen konnte auch dc-analytisch kein **4** und **5** nachgewiesen werden.

2.2. Versuche mit den Cyclisierungsprodukten

2.2.1. Furanisierung von 5

Nach Nowlin²⁰⁾ wurden 130 mg (0,33 mMol) **5** mit 500 mg Polyphosphorsäure unter Rühren 30 Min. im Ölbad von 145° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen.

Vom Reaktionsansatz wurde ein UV-Spektrum in Äthanol aufgenommen. Es wurden Absorptionsmaxima bei $\lambda = 203$ und $244 \text{ m}\mu$ ermittelt. Im zum Vergleich aufgenommenen Spektrum von **5** wurden die selben Werte erhalten, während 2,5-Diphenylfuran Maxima bei $\lambda = 226, 313, 324$ und $340 \text{ m}\mu$ aufweist⁶⁵⁾.

2.2.2. Azinbildung von 4

Nach Overberger und Monagle¹³⁾ wurden 0,8 g (2,0 mMol) **4** in 120 ml Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 0,1 g Hydrazin-Hydrat und einem Tr. conc. HCl wurde 3,5 Std. am Rückfluß gekocht. Bei der Aufarbeitung wurde nur Ausgangssubstanz isoliert.

2.2.3. Dehydrierung von 4

Nach Linstead¹⁴⁾ wurden 5 g (12,6 mMol) **4** und 1,5 g Palladium-Aktivkohle "Merck" (10% Pd) 23 Std. im Ölbad von 215° erhitzt. Die erkaltete Mischung wurde in Methylenchlorid aufgenommen und filtriert. Die nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltenen Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert. Es wurden 3 g (68 % d.Th.) 1,3-Dibenzoyl-5-benzylbenzol (**8**) erhalten, das durch Sublimation gereinigt wurde.

Schmp. 178° (Äthanol)

C₂₇H₂₀O₂ (376,5) Gef. (massenspektrometr.) 376

Ber. C 86,15 H 5,35

Gef. C 86,03 H 5,32

IR-Spektrum (KBr, cm⁻¹): 3070-3010 (Ar-H Val.), 2910 (-CH₂-), 1670 (Diarylketon), 1595, 1575, 1495 (Aromat)

Massenspektrum: 376(1,5), 299(16), 285(10), 271(12), 105(100), 77(45) m/e (%)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 8,0-7,3 ppm (m, 13H, arom. H)
= 7,2 ppm (s, 5H, Benzylaromaten)
= 4,1 ppm (s, 2H, benzyl.-CH₂-)

Als Modellsubstanz wurde Cyclohexylphenylketon nach Nenitzescu und Gavat⁶⁶⁾ aus Cyclohexen, Benzoylchlorid und Aluminiumchlorid hergestellt (Kortakoff-Synthese).

Sowohl bei der Dehydrierung mit Palladium-Aktivkohle nach Linstead als auch bei der Dehydrierung mit Palladium-II-chlorid nach Bierling und Mitarbeitern⁶⁷⁾ wurde nur Ausgangssubstanz isoliert.

2.2.4. Oxidation von 8 mit Selendioxid

Nach Postowsky und Lugowkin¹⁷⁾ wurden 700 mg (1,9 mMol) 8 und 550 mg Selendioxid 30 Min. auf 210° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in Methylenchlorid aufgenommen und filtriert. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels verbliebene Öl wurde mit Äther zur Kristallisation gebracht. Zum Schluß wurde mit Kohle aus Äthanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 380 mg (51 % d.Th.). Das nach Halbe¹⁸⁾ hergestellte 1,3,5-Tribenzoylbenzol (7) erwies sich durch Vergleich der IR-, NMR- und Massenspektren als identisch mit dem Oxidationsprodukt.

Schmp. 119° (Äthanol)

C₂₇H₁₈O₃ (390,4) Gef. (massenspektrometr.) 390

IR-Spektrum (KBr, cm⁻¹): 3060 (Ar-H Val.), 1660 (Diarylketon),
1600, 1580, 1495 (Aromat)

Massenspektrum: 390(55), 314(53), 286(35), 105(100), 77(71) m/e (%)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 8,4 ppm (s, 3H, zentraler Aromat)
= 8,0-7,7 ppm (m, 6H, an C-2'/C-6')
= 7,7-7,4 ppm (m, 9H, an C-3'/C-4'/C-5')

2.3. Darstellung von 3-Piperidino-1-phenylpropan-1-on (14) aus 1-Phenyl-2-propin-1-ol (2)

1,32 g (10 mMol) 2 und 0,85 g (10 mMol) Piperidin wurden in unterschiedlichen Basensystemen (siehe Tabelle) 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde in 50 ml Wasser gegossen, unter Eiskühlung mit verd. HCl auf pH 1 gebracht, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und die Extrakte verworfen.

Anschließend wurde die wässrige Phase mit Ammoniaklösung unter Kühlen auf pH 9 gebracht und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet und das Methylenchlorid i. Vak. verdampft.

Der Rückstand wurde in wenig abs.Äthanol aufgenommen und dann mit äth.HCl das Hydrochlorid gefällt, das aus Äthanol umkristallisiert wurde.

Schmp. 185°

Die Identität mit dem nach Mannich und Lammering⁵⁹⁾ hergestellten Hydrochlorid von **14** wurde jeweils durch Vergleich der IR-Spektren festgestellt.

Die Mischschmelzpunkte ergaben keine Depression.

Base/Lösungsmittel	Ausbeute 14 (%)
10 mMol KOH/5 ml abs.Äthanol	22
1 mMol Kal.tert.butylat/ 10 ml abs.tert.Butanol	10
1 mMol Kal.tert.butylat/ 10 ml abs.Toluol	11
2,5 mMol Natriumhydrid/ 5 ml abs.Toluol	5,2
2,5 mMol Natriumhydrid/ 5 ml abs.DMSO	dc-analytisch kein 14 , auch nicht bei 3 stdg.Erwärmen 60°
ohne Base/5 ml abs.Äthanol	dc-analytisch kein 14 , auch nicht bei 3 Std. Rückfluß

3. CYCLISIERUNGSVERSUCHE MIT P-SUBSTITUIERTEN

ACETOPHENONMANNICHBASEN

3.1. 3-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)-propan-1-on (17)

3.1.1. Darstellung von 17

Das Hydrochlorid von **17** wurde nach Nobles und Burckhalter²¹⁾ aus 4-Methoxyacetophenon, Paraformaldehyd und Dimethylammoniumchlorid dargestellt.

Die auf die übliche Art freigesetzte Base läßt sich nicht unzer setzt destillieren und wurde deshalb ohne weitere Reinigung in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

3.1.2. Cyclisierung von 17

12,3 g (0,06 Mol) **17**, 0,6 g (13 mMol) 50 proz. Natriumhydrid (in Mineralöl) und 5,0 g (0,06 Mol) **1** wurden in 20 ml trockenem DMSO wie üblich umgesetzt und aufgearbeitet. Das entstandene zähe Öl wurde mit Methylenchlorid/Äther zur Kristallisation gebracht und ergab 6,8 g kristallinen Substanzgemischs (=69,8 % d.Th. bezogen auf 1,3,5-Tri-(4-methoxybenzoyl)-cyclohexan (**18**) bzw. 1,2,4-Tri-(4-methoxybenzoyl)-cyclohexan (**18**)).

Im Fließmittel 2 lassen sich die beiden Hauptprodukte trennen, die etwa zu gleichen Teilen entstanden sind.

Beim Auskochen der rohen Kristalle mit Äthanol verbleibt ein ziemlich schwer löslicher Kristallsand, der die Substanz mit dem kleineren Rf-Wert dc-rein enthält. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man weiße Nadeln von **18**.

Schmp. 197° (Äthanol)

C₃₀H₃₀O₆. (486,6) Gef. (massenspektrometr.) 486

Ber. C 74,06 H 6,21

Gef. C 74,25 H 6,32

IR-Spektrum(KBr, cm⁻¹): 3060(Ar-H Val.), 2940(Al-H Val.),
2840(-OCH₃), 1680(Arylketon),
1605, 1580, 1510(Aromat)

Massenspektrum: 486(4), 351(13), 135(100), 107(13), 92(11), 77(17)
m/e (%)

¹H-NMR-Spektrum(CDCl₃): δ=8,1-7,8ppm(m, 6H, an C-2'/C-6')
=7,1-6,8ppm(m, 6H, an C-3'/C-5')
=3,9-3,3ppm(m, 9H von -OCH₃, 3H von -CH-)
=2,3-2,1ppm(m, 6H, -CH₂-)

3.1.3. Isomerentrennung

Die Trennung des Isomerengemischs erfolgte säulenchromatographisch.
1 g Substanz wurde mit 500 g Kieselgel 60 "Merck" getrennt, Elu-
tionsmittel Cyclohexan-Essigester 40:60.

Die nach der Trennung erhaltenen weißen Kristalle von **18** wurden
aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp. 167° (Äthanol)

C₃₀H₃₀O₆ (486,6) Gef.(massenspektrometr.) 486

Ber. C 74,06 H 6,21

Gef. C 74,31 H 6,47

IR-Spektrum(KBr, cm⁻¹): 3070(Ar-H Val.), 2960, 2940(Al-H Val.),
2840(-OCH₃), 1680(Arylketon),
1605, 1580, 1515(Aromat)

Massenspektrum: 486(5), 333(10), 135(100), 107(10), 92(10), 77(12)
m/e (%)

¹H-NMR-Spektrum(CDCl₃): δ=8,1-7,9ppm(m, 6H, an C-2'/C-6')
=7,1-6,8ppm(m, 6H, an C-3'/C-5')
=4,0-3,3ppm(m, 9H von -OCH₃, 3H von -CH-)
=2,5-1,3ppm(m, 6H, -CH₂-)

3.1.4. Dehydrierung von 18

Es wurde versucht, **18** analog 2.2.3. mit Palladium-Aktivkohle zu dehydrieren.

800 mg (1,6 mMol) **18** und 200 mg Palladium-Aktivkohle "Merck" (10 % Pd) wurden 24 Std. im Ölbad von 220° erhitzt. Bei der Aufarbeitung wurde nur Ausgangssubstanz isoliert.

3.2. 3-Dimethylamino-1-(4-chlorphenyl)-propan-1-on (20)

Das Hydrochlorid von **20** wurde nach Mannich und Heilner²⁵⁾ aus 4-Chloracetophenon, Paraformaldehyd und Dimethylammoniumchlorid hergestellt.

Die wie üblich freigesetzte Base wurde frisch destilliert in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

12,7 g (0,06 Mol) **20** wurden mit 0,6 g (13 mMol) 50 proz. Natriumhydrid (in Mineralöl) und 5 g (0,06 Mol) **1** in 20 ml trockenem DMSO nach der Standardmethode umgesetzt. Es wurden 11,3 g eines zähen gelbgrünen Öls erhalten, das beim Behandeln mit Petroläther zu einem amorphen Pulver wurde.

Bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung wurde 1 g Substanz mit 750 g Kieselgel 60 "Merck" getrennt, Elutionsmittel Cyclohexan-Essigester 80:20.

Die Hauptfraktion wurde nach dem Eindampfen mit Äther behandelt und die dabei entstandenen Kristalle aus Äthanol umkristallisiert. Wir erhielten 250 mg 1,3,5-Tri-(4-chlorbenzoyl)-cyclohexan (**21**).

Schmp. 177° (Äthanol)

C₂₇H₂₁Cl₃O₃ (499,8) Gef. (massenspektrometr.) 498

Ber. C 64,88 H 4,23

Gef. C 64,64 H 4,43

IR-Spektrum(KBr, cm⁻¹): 3060(Ar-H Val.), 2970-2840(Al-H Val.),
1690(Arylketon), 1590, 1575, 1490(Aromat),
790(C-Cl Val.)

Massenspektrum: 498/500(1,5/1,2), 341/343(18/12), 139/141(100/36),
111/113(30/12) m/e (%)

¹H-NMR-Spektrum(CDCl₃): δ=8,0-7,7ppm(m, 6H, an C-2'/C-6')
=7,5-7,2ppm(m, 6H, an C-3'/C-5')
=3,9-3,3ppm(m, 3H, -CH-)
=2,4-1,2ppm(m, 6H, -CH₂-)

3.3. 3-Dimethylamino-1-(4-dimethylaminophenyl)-propan-1-on (22)

3.3.1. Darstellung von 4-Dimethylaminoacetophenon (24)

In Analogie zu Hünig³⁰⁾ wurden 13,5 g (0,1 Mol) 4-Aminoacetophenon mit 31,5 g (0,25 Mol) Dimethylsulfat in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat methyliert. Es wurden 5,5 g (33,7 % d.Th.) von **24** erhalten. Schmp. nach Staudinger und Kon⁶⁸⁾ 105,5°, ermittelt 103° (Wasser).

3.3.2. Darstellung von 22-Hydrochlorid

Nach Maxwell³¹⁾ wurden 5,5 g (33,7 mMol) **24**, 3,6 g (43,8 mMol) Dimethylammoniumchlorid und 2,0 g (67,4 mMol) Paraformaldehyd in 20 ml Äthanol mit einem Tr. conc. HCl 2 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde i. Vak. eingeeengt. Die nach Zugabe von etwas Aceton erhaltenen Kristalle wurden mehrmals aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp. 184° (Äthanol) Ausbeute: 5,3 g (71,6 % d.Th.)
[C₁₃H₂₁N₂O]Cl (256,8) Gef. (massenspektrometr.) 220 (Base)
Ber. C 60,81 H 8,24 N 10,91
Gef. C 60,68 H 8,27 N 10,60

IR-Spektrum(KBr, cm⁻¹): 3015(Ar-H Val.), 2960, 2900(Al-H Val.),
2640-2470(NH Val.), 1650(Arylketon),
1610, 1550(Aromat)

Massenspektrum: 220(31), 175(10), 148(40), 34(18), 121(13), 120(18),
119(13), 118(18), 104(18), 103(13), 91(13), 77(26),
72(35), 58(100) m/e (%)

¹H-NMR-Spektrum(D₂O): δ =7,9-7,6ppm(m, 2H, an C-2'/C-6')
=6,7-6,5ppm(m, 2H, an C-3'/C-5')
=3,4ppm(s, 4H, -CH₂-CH₂-)
=2,9ppm(s, 12H, an Dimethylamino)

3.3.3. Cyclisierung von 22

Es wurde mehrfach versucht, **22** nach der Standardmethode umzusetzen. Zu diesem Zweck wurde wie üblich aus dem Hydrochlorid die Base durch Ausschütteln der ammoniakalischen Lösung mit Chloroform freigesetzt. Da sich die Base beim Destillieren zersetzt, wurde sie nur noch mit Molekularsieb Nr. 3 getrocknet und roh in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

Bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung konnten nur **22** und **24** isoliert werden. Die Trennung wurde mit 750 g Kieselgel 60 "Merck" für 1 g Rohprodukt durchgeführt, Elutionsmittel Aceton-Benzol 80:20.

3.4. 3-Dimethylamino-1-(4-hydroxyphenyl)-propan-1-on (25)

3.4.1. Darstellung von 25

Das Hydrochlorid von **25** wurde nach Knott³³⁾ aus 4-Hydroxyacetonphenon, Paraformaldehyd und Dimethylammoniumchlorid dargestellt. Die Base wurde nach Ausschütteln der ammoniakalischen Lösung mit Chloroform-Isopropanol 3:1 in Form weißer Kristalle vom Schmp. 142° isoliert.

3.4.2. Darstellung von 1-[2'-(4''-Hydroxybenzoyl)-5'-(4''-hydroxyphenyl)-5'-oxopentyl]-pyrrolidin-2-on (28)

Die Umsetzung unter den Bedingungen der Standardmethode gelang nicht. Auf dem Dünnschichtchromatogramm konnte im Fließmittel 3 nur 25 nachgewiesen werden. Auch bei Verwendung äquimolarer Natriumhydridmengen wurde kein verwertbares Ergebnis erhalten.

Mit Hilfe von aus 2 g (0,086 Mol) Natrium hergestelltem Natriumäthylat wurde aus 14,5 g (0,075 Mol) 25 das Natriumphenolat 28 hergestellt. Nach dem vollständigen Verdampfen des Äthanol im Ölpumpenvakuum wurde mit 6,4 g (0,075 Mol) 1 und 0,75 g (17 mMol) 50 proz. Natriumhydrid (in Mineralöl) in 20 ml trockenem DMSO versetzt.

Man steigert hierauf vorsichtig die Temperatur und rührt 2 Std. im Ölbad von 90°. Nach dem Erkalten wurde unter Eiskühlung mit Eisessig neutralisiert, in Chloroform-Isopropanol 3:1 aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt.

Nach dem Trocknen und Eindampfen der org. Phase wurde das Mineralöl durch Ausschütteln der methanolischen Lösung mit Petroläther entfernt. Es verblieben 3,2 g eines zähen Öls, das säulenchromatographisch aufgearbeitet wurde.

0,9 g Öl wurden mit 750 g Kieselgel 60 "Merck" getrennt, Elutionsmittel Chloroform-Methanol 95:5.

Aus der Hauptfraktion wurden 200 mg 28 isoliert, das viermal aus Äthanol-Wasser und zweimal aus Dioxan-Äther umkristallisiert wurde.

Schmp. 123° (Dioxan/Äther)

$C_{22}H_{23}NO_5$ (381,4) Gef. (massenspektrometr.) 381
Ber. C 69,28 H 6,08 N 3,67
Gef. C 68,57 H 6,14 N 3,72

Obwohl 28 säulenchromatographisch gereinigt und wiederholt umkristallisiert wurde, konnten keine befriedigenden Kohlenstoffwerte erhalten werden.

IR-Spektrum(KBr, cm⁻¹): 3500-2500(OH und div.CH), 1675(5-Ring-lactam), 1650(Arylketon), 1605, 1580(Aromat) ^e

Massenspektrum: 381(4), 296(10), 246(19), 175(11), 124(26), 121(100)
m/e (%)

¹H-NMR-Spektrum(DMSO-d₆): δ =10,4ppm(s, 2H, austauschbar mit D₂O, -OH von Phenol)
=8,1-7,7ppm(m, 4H, an C-2'/C-6'')
=7,1-6,8ppm(m, 4H, an C-3'/C-5'')
=3,7-2,2ppm(m, 7H, an C-1'/C-2'/C-4'/C-5')
=2,3-1,6ppm(m, 6H, an C-3/C-4/C-3')

3.4.3. Darstellung von 1-[3'-(4''-Phenylcarbamoyloxyphenyl)-3'-oxopropyl]-pyrrolidin-2-on (**28**)

260 mg (0,68 mMol) **28** wurden 3,5 Std. mit 200 mg (1,68 mMol) Phenylisocyanat in 5 ml abs.Dioxan im Ölbad von 110° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde i.Vak. eingeeengt. Nach Zugabe von Äther erhielt man 340 mg eines im DC (Fließmittel 3) uneinheitlichen kristallinen Produkts. Nach Umkristallisieren aus Essigester, Äthanol, Isopropanol und Benzol wurden 60 mg **28** erhalten

Schmp. 160° (Benzol)

C₂₀H₂₀N₂O₄ (352,4) Gef.(massenspektrometr.) 352
Ber. C 68,17 H 5,72 N 7,95
Gef. C 68,22 H 5,63 N 7,92

IR-Spektrum(KBr, cm⁻¹): 3250(NH Val.), 3040(Ar-H Val.), 2980, 2950 (Al-H Val.), 1740(Urethan), 1680(5-Ring-Lactam), 1660(Arylketon), 1600(Aromat), 1550(Amid-II-Bande)

Massenspektrum: 352(4), 241(25), 233(11), 213(18), 148(18), 129(33), 121(61), 119(10), 112(100), 98(18), 91(15), 85(18), 77(15), 70(15) m/e (%)

¹H-NMR-Spektrum(CDCl₃): δ =8,1-7,8ppm(m,2H,an C-2''/C-6'')

=7,6-7,1ppm(m,8H,die übrigen 7 aromatischen H und NH)

=3,9-3,0ppm(m,6H,an C-5/C-1'/C-2')

=2,7-1,7ppm(m,4H,an C-3/C-4)

4. 1,3,5-TRIIVALOYL-CYCLOHEXAN (**38**)

4.1. Darstellung von 4,4-Dimethyl-1-penten-3-on (**37**)

In Analogie zu Eiter und Oediger⁴²⁾ wurden 25,2 g (0,14 Mol) von nach Colonge⁴¹⁾ hergestelltem 1-Chlor-4,4-dimethylpentan-3-on (**38**) und 17,5 g (0,14 Mol) 1,6-Diazabicyclo-5-nonen 2 Std. in 20 ml abs.Äther bei Raumtemperatur gerührt.Dann wurde auf Eis/Schwefelsäure gegossen,ausgeäthert und im schwachen Vakuum destilliert.Sdp.₅₀ nach⁴¹⁾: 48-50°,ermittelt: 50°. Die Ausbeute betrug 3,0 g (19 % d.Th.).

4.2. Darstellung von **38** aus **37**

3,0 g (27 mMol) **37**,2,25 g (27 mMol) **1** und 0,27 g (6 mMol) 50 proz.Natriumhydrid (in Mineralöl) wurden in 10 ml trockenem DMSO nach der Standardmethode umgesetzt und aufgearbeitet. Das erhaltene zähe Öl ergab beim Kochen mit Äther 540 mg (16 % d.Th.) **38**,das nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol weiße Nadeln bildete.

Schmp. 265° (Äthanol)

C₂₁H₃₆O₃ (336,5) Gef.(massenspektrometr.) 336

Ber. C 74,95 H 10,78

Gef. C 75,22 H 10,66

IR-Spektrum(KBr, cm⁻¹): 2970, 2930, 2870 (Al-H Val.), 1700 (ges. Keton),
1400, 1370 (tert. Butyl CH Deformation)

Massenspektrum: 336(0,5), 279(11), 147(11), 85(21), 81(10), 57(100)
m/e (%)

¹H-NMR-Spektrum(CDCl₃): δ =3,2-2,6 ppm(m, 3H, -CH-)
=2,2-1,2 ppm(m, 6H, -CH₂-)
=1,1 ppm(s, 27H, tert. Butyl)

4.3. Darstellung von **39** aus 1-Dimethylamino- 4,4-dimethylpentan-3-on (**40**)

Das Hydrochlorid der Mannichbase wurde nach Kost und Ershov⁴⁴⁾
aus Pinakolon, Paraformaldehyd und Dimethylammoniumchlorid dar-
gestellt.

Die wie üblich freigesetzte Base wurde frisch destilliert in
die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

9,42 g (0,06 Mol) **40** wurden mit 5,0 g (0,06 Mol) **1** und 0,6 g
(13 mMol) 50 proz. Natriumhydrid (in Mineralöl) in 20 ml trocke-
nem DMSO nach der Standardmethode umgesetzt. Nach der üblichen
Aufarbeitung erhielten wir 2,1 g (31,3 % d.Th.) von **39**.

4.4. Darstellung von 1-(4,4-Dimethyl-3-oxopentyl)- pyrrolidin-2-on (**41**)

Analog zu Möhrle und Engelsing⁴⁵⁾ wurden 6,0 g (44,5 mMol) **38**
und 4,5 g (53 mMol) **1** 15 Std. unter Durchleiten von trockenem
Stickstoff in 200 ml trockenem Xylol rückfließend erhitzt. Nach
Verdampfen des Xylols wurde i.Vak. destilliert.

Sdp._{0,05} 75° Ausbeute: 7,6 g (87 % d.Th.)

C₁₁H₁₉O₂ (197,3) Gef. (massenspektrometr.) 197

IR-Spektrum(CHCl₃, cm⁻¹): 3005, 2970, 2870 (Al-H Val.), 1705 (ges. Keton), 1680 (5-Ring-Lactam)

Massenspektrum: 197(1), 140(35), 112(32), 99(10), 98(100), 85(31), 70(16), 57(30) m/e (%)

¹H-NMR-Spektrum(CDCl₃): δ = 3,7-3,3 ppm (m, 4H, an C-5/C-1')
= 3,0-2,7 ppm (m, 2H, an C-2')
= 2,5-1,8 ppm (m, 4H, an C-3/C-4)
= 1,2 ppm (s, 9H, an tert. Butyl)

Die Elementaranalyse der öligen Substanz **41** hatte unbefriedigende Werte ergeben. Es wurde deshalb ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon hergestellt.

Schmp. 170° (Äthanol)

C₁₇H₂₂N₅O₅ (377,4) Gef. (massenspektrometr.) 377
Ber. C 54,10 H 6,14 N 18,56
Gef. C 53,98 H 6,18 N 18,65

4.5. Darstellung von **39** aus **41**

Die Cyclisierung wurde nach der Standardmethode, jedoch ohne **1** durchgeführt.

8,5 g (43 mmol) **41** und 0,43 g (9 mmol) 50 proz. Natriumhydrid (in Mineralöl) wurden wie üblich umgesetzt und aufgearbeitet. Beim Stehenlassen des Ansatzes mit Äther bildeten sich 500 mg (10,4 % d.Th.) **39**.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) H.Möhrle und R.Kilian, Tetrahedron 25, 5750 (1969)
- 2) E.L.Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S.254 ff., Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1966
- 3) E.L.Eliel, Angew.Chem. 77, 784 (1965)
- 4) H.Feltkamp und N.C.Franklin, Angew.Chem. 77, 798 (1965)
- 5) H.Suhr, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, S.384 ff., Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New-York 1965
- 6) H.Feltkamp, N.C.Franklin, K.D.Thomas und W.Brügel, Liebigs Ann.Chem. 683, 64 (1965)
- 7) J.T.Clerc, E.Pretsch und S.Sternhell, ¹³C-Kernresonanzspektroskopie, S.101, Akad.Verlagsges. Frankfurt/M. 1973
- 8) vgl. ⁷⁾, S.77
- 9) D.G.J.Kingston, B.W.Hobrock, M.B.Bursey und J.T.Bursey, Chem.Rev. 75, 702 (1965)
- 10) D.H.Williams, H.Budzikiewicz, Z.Pelah und C.Djerassi, Monatsh.Chem. 95, 166 (1964)
- 11) R.R.Sauers, M.Gorodetzky, J.A.Whittle und C.K.Hu, J.Am.Chem.Soc. 93, 5520 (1971)
- 12) A.N.H.Yeo und D.H.Williams, Org.Mass Spectr. 2, 331 (1973)
- 13) C.G.Overberger und J.J.Monagle, J.Am.Chem.Soc. 78, 4470 (1956)
- 14) R.P.Linstead, A.F.Millidge, S.L.S.Thomas und A.L.Walpole, J.Chem.Soc. 1937, 1146
- 15) J.H.D.Eland und C.J.Danby, J.Chem.Soc. 1965, 5935
- 16) Aldrich Library of NMR-Spectra, Vol.4, S.7a 1974
- 17) J.J.^{18a}Postowsky und B.P.Lugowkin, Ber.Deut.Chem.Ges. 68, 852 (1935)
- 18) H.Halbe Dissertation Kiel 1898
- 19) J.H.Bowie, G.E.Lewis und R.G.Cooks, J.Chem.Soc. 1967, 627
- 20) G.Nowlin, J.Am.Chem.Soc. 72, 5754 (1950)
- 21) L.W.Nobles und J.H.Bürckhalter, J.Am.pharm.Assoc.Sci.Edit. 47, 77 (1958)
- 22) H.Budzikiewicz, C.Djerassi und D.H.Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, S.237, Holden-Day Inc., San Franzisco 1967

- 23) E.Breitmaier und W.Voelter, ¹³C-NMR-Spectroscopy, S.156, Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1974
- 24) G.C.Levy und G.L.Nelson, Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance, S.113, Wiley Interscience New York 1972
- 25) C.Mannich und G.Heilner, Ber.Deut.Chem.Ges. 55, 356 (1922)
- 26) N.Fuson, M.L.Josien und E.M.Shelton, J.Am.Chem.Soc. 76, 2526 (1954)
- 27) L.J.Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 2.Aufl., S.252, Dr.D.Steinkopff Verlag Darmstadt 1966
- 28) J.Seibl, Massenspektrometrie, S.22, Akad.Verlagsgesellschaft, Frankfurt/M. 1970
- 29) G.Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, S.56, Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1966
- 30) S.Hünig, Chem.Ber. 85, 1056 (1952)
- 31) C.E.Maxwell, Org.Syn. 23, 30 (1943)
- 32) vgl. ²⁹⁾, S.115
- 33) E.B.Knott, J.Chem.Soc. 1947, 1190
- 34) A.M.Duffield, H.Budzikiewicz und C.Djerassi, J.Am.Chem.Soc. 87, 2913 (1965)
- 35) H.Bosshardt und M.Hesse, Angew.Chem. 86, 262 (1974)
- 36) E.D.Bergmann, D.Ginsburg und R.Pappo, Org.Reactions 10, 179 (1956)
- 37) vgl. ²⁷⁾, S.171
- 38) J.B.Thomson, P.Brown und C.Djerassi, J.Am.Chem.Soc. 88, 4049 (1968)
- 39) A.J.Bloodworth und A.G.Davies, J.Chem.Soc. B 1966, 125
- 40) E.Breitner, E.Roginsky und P.N.Rylander, J.Org.Chem. 24, 1855 (1955)
- 41) J.Colonge, Bull.Soc.Chim.Fr. 3, 2119 (1936)
- 42) K.Eiter und H.Oediger, Liebigs Ann.Chem. 682, 62 (1956)
- 43) vgl. ²³⁾, S.151
- 44) A.N.Kost und V.V.Ershov, Zhur.Obschei.Khim. 27, 1722 (1957)
- 45) H.Möhrle und R.Engelsing, Monatsh.Chem. 102, 241 (1971)
- 46) D.Martin und H.Hauthal, Dimethylsulfoxid, Akademie-Verlag Berlin 1971
- 47) D.Martin, A.Weise und H.J.Niclas, Angew.Chem. 79, 340 (1967)

- 48) C.Reichardt, Lösungsmittelleffekte in der organischen Chemie, Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1969
- 49) Dimethylsulfoxid in Organic Syntheses, T.Durst in "Advances in Organic Chemistry", Vol.6, J.Wiley New York 1969
- 50) J.H.Wotiz in "The Chemistry of Acetylenes" (Hrsg. H.G.Viehe), S.366 ff., Marcel Dekker New York 1969
- 51) K.H.Meyer und K.Schuster, Chem.Ber. 55, 819(1922)
- 52) D.J.Cram, F.Willey, H.P.Fischer und D.A.Scott, J.Am.Chem.Soc. 86, 5570(1964)
- 53) D.J.Cram, F.Willey, H.P.Fischer, H.M.Relles und D.A.Scott, J.Am.Chem.Soc. 88, 2759(1966)
- 54) D.J.Cram, Fundamentals of Carbanion Chemistry, S.190, Academic Press New York 1965
- 55) A.T.Bottini und E.F.Böttner, J.Org.Chem. 31, 385, 389(1966)
- 56) G.R.Lappin, J.Org.Chem. 16, 419(1951)
- 57) E.A.Braude, pers.Mitt., ref.in R.A.Raphael, Acetylenic Compounds in Organic Synthesis, S.79, Butterworths Scientific Publications London 1955
- 58) A.W.Nineham und R.A.Raphael, J.Chem.Soc. 1949, 118
- 59) C.Mannich und D.Lammering, Ber.Deut.Chem.Ges. 55, 3515(1922)
- 60) H.Krauch und W.Kunz, Reaktionen der organischen Chemie, 3.Aufl., S.509, Dr.Alfred Hüthig Verlag Heidelberg 1966
- 61) J.J.Bloomfield, J.Org.Chem. 27, 2742(1962)
- 62) C.Mannich und G.Heilner, Ber.Deut.Chem.Ges. 55, 360(1922)
- 63) W.G.Young und J.D.Roberts, J.Am.Chem.Soc. 68, 651(1946)
- 64) S.Searles, K.A.Pollart und E.Lutz, J.Am.Chem.Soc. 79, 948(1957)
- 65) P.Baumgartner und G.Hugel, Bull.Soc.Chim.Fr. 21, 1005(1954)
- 66) C.D.Nenitzescu und J.Gavat, Chem.Ber. 70, 1883(1937)
- 67) B.Bierling, K.Kirschke und H.Oberender, J.Prakt.Chem. 314, 170(1972)
- 68) H.Staudinger und N.Kon, Liebigs Ann.Chem. 384, 110(1911)

LEBENS LAUF

22. Februar 1948	geboren in Berlin
Eltern	kaufm. Angestellter Waldemar Platzek Maria-Magdalena Platzek, geb. Boeven
1954-1957	9. Grundschule in Berlin-Wilmersdorf
1957-1966	Canisius-Kolleg Gymnasium Berlin
22. Februar 1966	Reifeprüfung in Berlin
1966-1968	Pharmazeutisches Praktikum in der Elch-Apotheke in Berlin-Frohnau
SS 1968-WS 1970/71	Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin
30. August 1971	Pharmazeutische Prüfung in Berlin
1. November 1971	Beginn der vorliegenden Dissertation am Fachbereich Pharmazie der Freien Universität Berlin
1. November 1971- 30. September 1976	Wissenschaftlicher Assistent am Fachbereich Pharmazie der Freien Universität Berlin
12. Oktober 1971	Approbation als Apotheker

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren Möhrle, Angermann, Beyer, v. Bruchhausen, Eckardt, Eiden, Frömming, Hänsel, Jahr, Koch, Langhammer, Loth, Manecke, Reinert, Rimpler, Rommeney, Schenck, Schmidt, Stein und Wilking.

difo-druck · 8600 bamberg
untere königstraße 30